SERIE LANGE DE FISIOLOGÍA

Fisiología celular

- Una guía concisa y completa
- Preguntas de estudio y respuestas para cada capítulo
- Presentaciones e ilustraciones de casos esenciales
- Un gran repaso para el USMLE

LANGE

David Landowne

Fisiología celular

http://booksmedicos.org

David Landowne, PhD
Professor
Department of Physiology and Biophysics
University of Miami
Leonard M. Millar School of Medicine
Miami, Florida

Traducción:
Héctor Barrera Villa Zevallos

MÉXICO • BOGOTÁ • BUENOS AIRES • CARACAS • GUATEMALA
LISBOA • MADRID • NUEVA YORK • SAN JUAN • SANTIAGO • SAO PAULO
AUCKLAND • LONDRES • MILÁN • MONTREAL • NUEVA DELHI
SAN FRANCISCO • SINGAPUR • ST. LOUIS • SIDNEY • TORONTO

Director editorial: Marco Antonio Tovar Sosa
Editor sponsor: Javier de León Fraga
Corrección de estilo: Guillermina Cuevas Mesa
Supervisor de edición: Leonora Véliz Salazar
Supervisor de producción: Olga Sánchez Navarrete

Nota

La medicina es una ciencia en constante desarrollo. Conforme surjan nuevos conocimientos, se requerirán cambios de la terapéutica. El (los) autor(es) y los editores se han esforzado para que los cuadros de dosificación medicamentosa sean precisos y acordes con lo establecido en la fecha de publicación. Sin embargo, ante los posibles errores humanos y cambios en la medicina, ni los editores ni cualquier otra persona que haya participado en la preparación de la obra garantizan que la información contenida en ella sea precisa o completa, tampoco son responsables de errores u omisiones, ni de los resultados que con dicha información se obtengan. Convendría recurrir a otras fuentes de datos, por ejemplo, y de manera particular, habrá que consultar la hoja informativa que se adjunta con cada medicamento, para tener certeza de que la información de esta obra es precisa y no se han introducido cambios en la dosis recomendada o en las contraindicaciones para su administración. Esto es de particular importancia con respecto a fármacos nuevos o de uso no frecuente. También deberá consultarse a los laboratorios para recabar información sobre los valores normales.

FISIOLOGÍA CELULAR

Prohibida la reproducción total o parcial de esta obra,
por cualquier medio, sin autorización escrita del autor.

McGraw-Hill Interamericana

DERECHOS RESERVADOS © 2007, respecto a la primera edición en español por
McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A. de C.V.
A subsidiary of *The McGraw-Hill Companies, Inc.*
Prolongación Paseo de la Reforma 1015
Torre A, Piso 17, Colonia Desarrollo Santa Fe,
Delegación Álvaro Obregón
C.P. 01376, México, D.F.
Miembro de la Cámara Nacional de la Industria Editorial Mexicana, Reg. núm. 736

ISBN 13: 978-970-10-6252-4
ISBN 10: 970-10-6252-3

Translated from the first English edition of *Cell Physiology*
by David Landowne
Copyright © 2006 by McGraw-Hill Companies, Inc.
All rights reserved
ISBN: 0-07-146474-3

1234567890 09865432107
Impreso en México Printed in Mexico

The McGraw-Hill Companies

Contenido

Prefacio **v**

Capítulo 1 Procesos celulares **1**
Generalidades / 1
Comunicación / 1
Control / 5

Capítulo 2 Membranas celulares **9**
Lípidos / 10
Proteínas / 11
Canales / 13
Bombas / 22
Transportadores / 25
Receptores de membrana / 27
Transporte a través de membranas celulares / 29
Transporte a través de células epiteliales / 35

Capítulo 3 Canales y el control del potencial de membrana **40**
Medición de potenciales de membrana / 41
Separación de carga / 42
Generación del potencial de reposo / 43
Factores que controlan los movimientos iónicos / 44
Potencial de equilibrio de Nernst / 44
Potencial de reposo / 47
Ecuación de Goldman-Hodgkin-Katz / 50
Cambios del potencial de membrana / 50
Propiedades pasivas de una célula redonda pequeña / 51
Propiedades pasivas de una célula cilíndrica larga / 52

Capítulo 4 Potenciales sensoriales generadores **57**
Adaptación sensorial / 60

Capítulo 5 Potenciales de acción **63**
Función de los canales de sodio sensibles a voltaje / 63
Pinzamiento de voltaje / 66
Umbral / 69
Períodos refractarios / 70
Mielinización / 71
Enfermedades / 71
Fármacos y toxinas / 72
Grabaciones extracelulares – Potenciales de acción compuestos / 72
Potenciales de acción cardíacos / 74
Potenciales de acción en músculo cardíaco / 76

Potenciales de acción de los nodos SA y AV / 77
Efectos de la inervación simpática y parasimpática / 78

Capítulo 6 Sinapsis **83**
Procesos presinápticos / 84
Aminoácidos / 87
Catecolaminas / 89
Purinas / 90
Péptidos / 91
Procesos postsinápticos / 94
La unión neuromuscular–una sinapsis especializada / 95
Sinapsis del sistema nervioso central / 105
Integración de corrientes sinápticas / 107
Neurotransmisores moduladores del SNC / 109
Inhibición presináptica / 109

Capítulo 7 Músculo **115**
Generación de fuerza y acortamiento / 116
Control del calcio intracelular / 121
Respuesta mecánica / 123

Respuestas a las preguntas de estudio **132**

Examen de práctica **136**

Respuestas del examen de práctica **146**

Índice alfabético **147**

Prefacio

El propósito de este libro es introducir a los lectores a la fisiología celular de forma práctica. Esta obra fue escrita con tres objetivos en mente: como texto introductorio para estudiantes de medicina, como las bases fundamentales para el estudio de la fisiología de varios sistemas de órganos del cuerpo humano y como repaso para exámenes de certificación en medicina. Asimismo, el libro puede ser útil como panorama de la fisiología celular y la biofísica de membrana para estudiantes de pregrado neófitos en el tema de la fisiología que después podrían elegirla como área investigación. Espero que el libro también sea útil tanto para estudiantes de campos afines de la salud y la enfermería, como para investigadores de áreas relacionadas que busquen una introducción a la fisiología celular.

He intentado que esta obra sea completa y que facilite la adquisición de conocimientos prácticos sobre el tema. Con el apoyo apropiado, los estudiantes de medicina de primer año pueden aprender este material en un curso intensivo de dos semanas. Cada capítulo incluye preguntas de estudio y una lista de sugerencias bibliográficas. Se incluye como apéndice un examen de práctica tipo NMBE.

Como se describe en el primer capítulo, la retroalimentación es un componente importante de cualquier actividad organizada. Son bienvenidas las preguntas, sugerencias y correcciones que harán esta obra más útil. Por favor escríbame directamente a *dl@miami.edu*.

Quiero agradecer a mis colegas y alumnos que me señalaron los aspectos de la fisiología celular que resultan importantes desde una perspectiva médica. Agradezco también la ayuda de los editores de McGraw-Hill, y al director y el personal del Laboratorio Biológico Marino de Woods Hole, Massachusetts, su excelente biblioteca. Un agradecimiento especial para mi padre, Milton, mi esposa Edith y mis hijos Mahayana y Youme.

A J. F. Danielli y A. C. Giese

Procesos celulares 1

OBJETIVOS

- *Identificar y describir los tipos de eventos electrofisiológicos.*
- *Describir los tipos de conductos de membrana y sus funciones.*
- *Describir los sistemas de control fisiológico.*

GENERALIDADES

Fisiología es el estudio de las funciones o procesos. En su obra *Lives of Eminent Philosophers,* Diógenes Laercio declaró que la filosofía se divide en tres, natural, ética y dialéctica. El término del griego antiguo para la filosofía natural era φυσιϛ (fisis), raíz etimológica de los términos ingleses *física, fisiología* y *médico* (*physician*). La física y la fisiología explican la manera en que las cosas funcionan. La práctica de la medicina es la tarea del médico: la fisiología proporciona las bases científicas de dicha práctica.

Las células son las unidades fundamentales para la vida. Sin células no existirían los seres vivos. Todas las células de un individuo determinado se derivan, en última instancia, de un solo óvulo fertilizado. La mayor parte de las células de los organismos multicelulares reside en sus tejidos y órganos. Este libro se enfoca en los procesos celulares, dejando la discusión de su organización superior a obras dedicadas a la fisiología de los varios aparatos y sistemas. Se han incluido medicamentos, toxinas y enfermedades para ilustrar los procesos celulares. La lectura de otras obras es necesaria para entenderlos en el contexto de la medicina. Los pacientes son más que su fisiología celular, sin embargo, su calidad de vida depende del funcionamiento celular.

COMUNICACIÓN

Este libro trata sobre los procesos celulares dinámicos necesarios para la percepción sensorial del medio ambiente, la comunicación e integración de la información en las células y entre éstas, así como su expresión o actuación en el medio, los cuales permiten que la célula contribuya al funcionamiento de tejidos, órganos e individuos. Dichos procesos dieron lugar al tercer fenómeno fundamental de la vida de Norbert Wiener, quien dio el nombre de *irritabilidad* a lo que hoy en día suele llamarse *excitabilidad*. Los otros dos fenómenos de la vida, la reproducción y el metabolismo, también ocu-

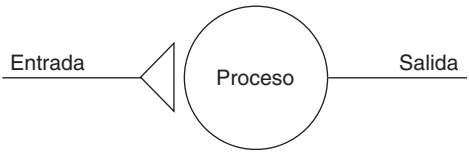
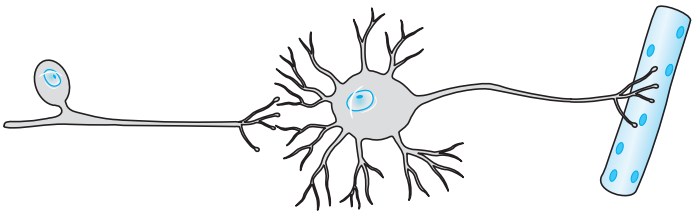


Figura 1–1. El marco estructural entrada-proceso-salida especifica las relaciones causales de un sistema.

rren en todas las células, pero no se profundiza al respecto en este texto. En términos generales, puede considerarse a la percepción, integración y expresión como entradas, procesos y salidas de los eventos fisiológicos (fig. 1-1). Los procesos complejos pueden disociarse en otros más sencillos, en los cuales, la salida de uno o más constituyen las entradas del siguiente.

Para tener una visión de conjunto de los procesos que aquí se analizan, conviene hacer referencia a un modelo de tres células. En la figura 1-2 se ilustra una **neurona** sensitiva, o célula nerviosa, una neurona motora y una célula de músculo esquelético, las cuales representan el soporte físico utilizado por el organismo para llevar a cabo los procesos de percepción, integración y expresión. Las células tienen porciones especializadas para los diferentes procesos. Empezando por la izquierda, la célula sensitiva cuenta con un extremo especializado para la transducción de estímulos a señales celulares. Cada sentido tiene especializaciones diferentes para la transducción. Además de los cinco sentidos clásicos (tacto, audición, visión, gusto y olfato), en el organismo hay sensores, o propioceptores, que perciben parámetros internos, como temperatura corporal, presión sanguínea, niveles de oxígeno en sangre o la longitud de los diversos músculos.



Recursos	Terminal sensorial	Axón	Sinapsis	Axón	Músculo
Señales (Potenciales)	Generador sensorial	Acción	Sináptico	Acción	Placa terminal
	Local	Propagado	Local	Propagado	Local
	Graduado	Todo o nada	Graduado	Todo o nada	Graduado
Canales	Mecanosensible	Sensible al voltaje	Quimiosensible	Sensible al voltaje	Quimiosensible
Cibernética	Entrada	Transmisión	Proceso	Transmisión	Salida

Figura 1–2. Procesos celulares de un organismo hipotético de tres células.

Si es lo bastante larga, la señal inicial hace que otra señal se propague por el **axón** (porción cilíndrica larga de la célula nerviosa) hasta llegar al otro extremo, donde la neurona sensorial establece una conexión sináptica con las dendritas de la neurona motora, ubicada en el sistema nervioso central. El mensaje se transmite de la célula **presináptica** a la **postsináptica,** donde se integra con los mensajes provenientes de otras neuronas que hacen sinapsis con la misma neurona motora. En todo el organismo, esta integración y comparación tiene lugar en muchas células y en diferentes niveles del sistema nervioso central, de modo que la decisión de mover o no mover puede tomarse en función de más de un estímulo y de lo que el organismo haya aprendido en el pasado.

Si la neurona motora se excita lo suficiente, envía otro mensaje a través del axón hacia la sinapsis con una célula muscular. En personas sanas, esta sinapsis neuromuscular siempre produce una señal que se propaga a todo lo largo de la célula muscular y activa la contracción, que puede incidir en el medio ambiente. La secreción de diversas glándulas afecta a otros actos que inciden en el ambiente; también dichas glándulas pueden ser controladas por conexiones sinápticas. Estos músculos y glándulas pueden actuar en forma interna (p. ej., para controlar la frecuencia cardíaca o la presión arterial) o externa (para locomoción o comunicación con otros individuos).

Todas estas señales son eléctricas y representan cambios en la diferencia de potencial eléctrico a través de varias membranas celulares. Cada célula viva tiene una membrana superficial que separa el espacio intracelular del extracelular. Todas las células, no sólo las nerviosas y musculares, son eléctricamente negativas en su interior, respecto del exterior, fenómeno llamado **potencial de membrana.** Cuando las células se encuentran "en reposo", es decir, que no están enviando señales, a su potencial de membrana se le llama **potencial de reposo,** cuyo origen se analiza en el capítulo 3.

Si bien las señales antes descritas son cambios del potencial, por lo general se les conoce como *potenciales nombrados*. En la figura 1-2 se observa el **potencial generador sensorial,** que tiene dos propiedades que lo distinguen de la señal siguiente, que es el **potencial de acción.** El potencial generador sensorial es **local** y se observa a unos cuantos milímetros del extremo sensorial. El potencial de acción se **propaga,** viaja del extremo sensorial a la terminal presináptica, en ocasiones hasta a más de 1 m de distancia. El potencial generador sensorial también es **graduado,** los estímulos de mayor amplitud producen un potencial generador sensorial de mayor amplitud. Por el contrario, el potencial de acción tiene una duración y amplitud estereotipadas; es de carácter **"todo o nada".** La información sobre el estímulo se codifica con base en el número de potenciales de acción o el número por segundo. Un estímulo de mayor amplitud produce una frecuencia más alta de potenciales de acción, cada uno con la misma amplitud estereotipada. La respuesta de todo o nada de las neuronas es similar a la respuesta de verdadero o falso de las proposiciones lógicas, así que los especialistas en cibernética consideran que los eventos neurales y las relaciones entre éstos pueden estudiarse mediante la lógica proposicional. En los capítulos 4 y 5 se describen los potenciales generadores sensoriales y los potenciales de acción, respectivamente.

Las terminales presinápticas cuentan con un mecanismo para liberar los **transmisores** químicos contenidos en las **vesículas,** que se difunden a través de la **hendidura sináptica** y reaccionan con la célula postsináptica para producir un **potencial postsináptico,** el cual también es local y graduado. Sólo puede observarse

a unos milímetros del extremo presináptico y su amplitud depende de la cantidad de transmisor liberado. Existen **potenciales postsinápticos excitadores** (*excitatory postsynaptic potentials*, EPSP) y **potenciales postsinápticos inhibidores** (*inhibitory postsynaptic potentials*, IPSP), dependiendo de la capacidad del potencial postsináptico de que la célula sea más o menos propensa a iniciar un potencial de acción. Si la excitación es suficiente como para abolir la inhibición, en la célula postsináptica se inicia un potencial de acción. Hay muchas células presinápticas que terminan en una neurona postsináptica, así como diversos transmisores en sinapsis diferentes. Estos transmisores, los mecanismos de liberación y los potenciales postsinápticos resultantes se analizan en el capítulo 6.

El potencial de acción de la neurona motora y la sinapsis con la célula muscular son muy similares a los casos anteriores. En el microscopio de luz, la unión neuromuscular se ve como una placa pequeña, de modo que con frecuencia se le llama placa terminal, en tanto que al potencial postsináptico se le conoce como **potencial de placa terminal.** La unión neuromuscular difiere de la mayor parte de las sinapsis en que cuenta con una sola célula presináptica, su efecto es siempre excitador y, en personas sanas, siempre es lo suficientemente grande como para iniciar el potencial de acción en la célula muscular.

El potencial de acción muscular se propaga a lo largo de la célula y hacia su interior a través de pequeños **túbulos transversos** cuyas membranas son una continuación de la membrana de superficie. La excitación del potencial de acción va a la par de la contracción muscular, merced a los procesos que se describen en el capítulo 7. Asimismo, en dicho capítulo se revisa el control de las células del músculo cardíaco y del músculo liso.

El potencial de reposo, el potencial generador sensorial, los potenciales de acción y los potenciales sinápticos se deben a la apertura y al cierre de **conductos** de la membrana celular. Dichos conductos están constituidos por proteínas incrustadas en la membrana, a la que atraviesan, y que conectan los espacios intracelulares y extracelulares. Cada conducto cuenta con un poro pequeño en el centro, susceptible de abrirse o cerrarse, y con la amplitud suficiente como para permitir el paso de iones específicos, además de que es lo suficientemente estrecho como para mantener a metabolitos y proteínas dentro de la célula. Existen varios tipos de conductos que se describen en detalle en el capítulo 2, los cuales, por lo general, reciben su nombre del ion que viaja a través de ellos o del agente que condiciona su apertura.

Hay tres clases de conductos (fig. 1-2) que al actuar producen cambios de potencial, los cuales se describen de manera individual en el capítulo 2 y en el contexto de los diferentes potenciales en el resto de esta obra.

Los **conductos mecanosensibles** se relacionan con el sentido del tacto, el de la audición y los múltiples propioceptores que proporcionan información sobre longitud de los músculos, tensión muscular, posición de las articulaciones, orientación y aceleración angular de la cabeza, así como de la presión arterial. Estos conductos se abren cuando la membrana del extremo sensorial se extiende, los iones de sodio viajan a través de los conductos y el potencial de membrana cambia.

Los **conductos sensibles al voltaje** son la base para los potenciales de acción; se abren en respuesta a cambios del potencial de membrana. Cuando están abiertos, los iones fluyen a través de ellos e inducen también cambios en el potencial de membrana. El potencial generador o los potenciales sinápticos activan estos conductos y, por consiguiente, abren los

conductos adyacentes sensibles al voltaje y se propaga la respuesta estereotipada de "todo o nada" de los potenciales de acción. Los potenciales de acción nerviosos y del músculo esquelético se deben a la activación sucesiva de conductos de sodio sensibles al voltaje, seguida de la activación de los conductos de potasio sensibles al voltaje. También las terminales nerviosas presinápticas tienen conductos de calcio sensibles al voltaje. Cuando el potencial de acción alcanza la terminal presináptica, los conductos de calcio se abren para permitir la entrada de calcio a la célula. El calcio se incorpora a los componentes intracelulares e inicia la liberación de los transmisores sinápticos.

Los **conductos quimiosensibles** causan los potenciales sinápticos. Los transmisores se unen a estos conductos y hacen que se abran. Hay diferentes conductos para diferentes transmisores, como también diferentes conductos para el potencial postsináptico excitador y el potencial postsináptico inhibidor. Los conductos quimiosensibles se relacionan además con los sentidos químicos del gusto y del olfato. Asimismo, hay conductos que se abren y cierran en respuesta a los compuestos químicos intracelulares, como el trifosfato de adenosina (ATP) o los nucleótidos cíclicos, el monofosfato cíclico de adenosina (cAMP) y el monofostato cíclico de guanosina (cGMP). La visión es mediada por una serie de reacciones en que la absorción de luz conduce a una disminución de cGMP, que, a su vez, da lugar al cierre de los conductos (quimiosensibles) dependientes de nucleótidos cíclicos. Cuando se suspende el flujo de iones de sodio a través de estos conductos, el potencial de membrana cambia.

Desde el punto de vista de la cibernética, la figura 1-2 indica que el cuerpo tiene mecanismos para introducir la información, transmitirla dentro del cuerpo, procesarla y proporcionar una respuesta, tipo de análisis muy frecuente en fisiología. Mucho de lo que se aprenderá en este texto puede desglosarse en varios pasos en los cuales el resultado de un proceso es la entrada del siguiente. Por ejemplo, los potenciales generadores sensoriales son la entrada del proceso generador del potencial de acción, y el potencial de acción es la entrada del conducto de calcio sensible al voltaje, que permite la entrada de calcio a la terminal presináptica. Este calcio es la entrada para el proceso liberador de transmisores, y así en forma sucesiva.

CONTROL

Aunque gran parte de este texto se enfoca en aislar los diferentes procesos de modo de facilitar su análisis, entender el valor y el verdadero significado de cada característica fisiológica debe referirse al organismo en su conjunto. Un tema recurrente en fisiología es el mantenimiento de un ambiente interno estable a través de la **homeostasis.** Muchas propiedades internas (como la temperatura corporal o las concentraciones de glucosa en sangre) son controladas por medios homeostáticos dentro de límites estrechos por medio de sistemas de control de retroalimentación.

La homeostasis es una propiedad de muchos sistemas abiertos complejos. El control por retroalimentación es la particularidad central de una actividad organizada. Un sistema homeostático (como una célula, el organismo o un ecosistema) es un sistema abierto que se mantiene a sí mismo controlando muchos equilibrios dinámicos. El sistema mantiene su equilibrio interno al reaccionar a cambios del ambiente con respuestas en dirección opuesta a las que provocan los trastornos. El equilibrio se mantiene por **retroalimentación negativa.**

Quizás el sistema de control de retroalimentación negativa más familiar sea el termostato que controla la temperatura de una habitación o de una casa; es un dispositivo que mide la temperatura y la compara con un punto de referencia, la temperatura deseada. Si la temperatura real es más baja, se envía una señal para emitir más calor, tal vez encendiendo un calentador, pero si es muy elevada, el calentador se apaga y se enciende el aire acondicionado. El control de la temperatura corporal utiliza la contracción muscular o los escalofríos fisiológicos para elevar la temperatura y la sudoración y su evaporación para disminuirla.

Los pasos básicos (fig. 1-3A) del control de retroalimentación negativa de cualquier parámetro mensurable son medición mediante **sensor, comunicación** de la medición a un **punto de referencia,** ejecución de la comparación y comunicación a un **efector** susceptible de modificar el parámetro correspondiente. La retroalimentación se llama negativa porque la señal que recibe el efector reduce la diferencia entre el valor medido y el valor deseado. En el caso del termostato, esto se logra incrementando o reduciendo la temperatura, lo cual depende de las necesidades del momento.

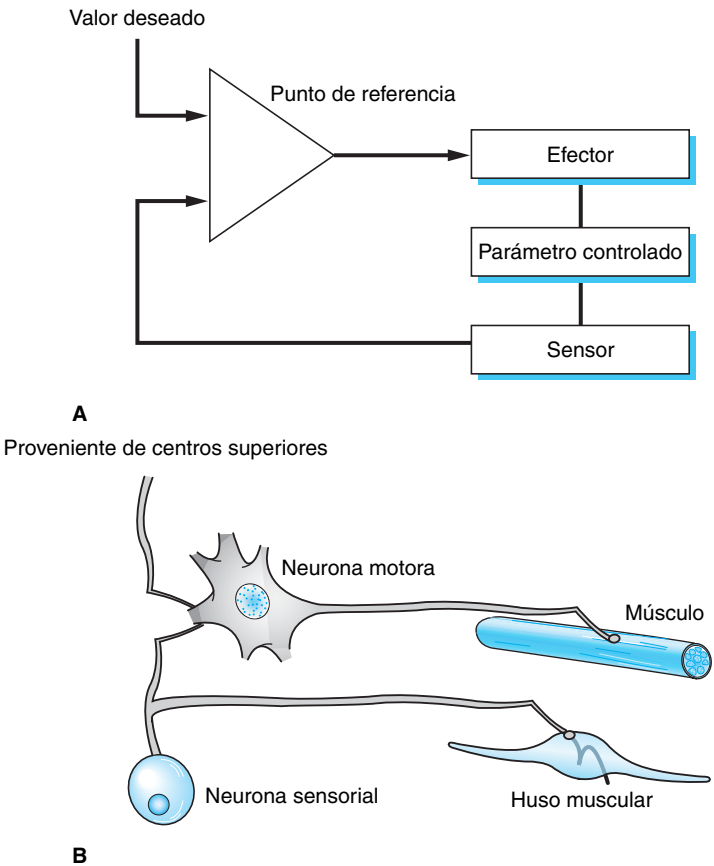


Figura 1–3. Homeostasis y control por retroalimentación.

Las tres células de la figura 1-2, organizadas como en un circuito de retroalimentación negativa (fig. 1-3B), representan el proceso utilizado para controlar la longitud de los músculos tanto para mantener la postura como para llevar a cabo un movimiento en respuesta a señales provenientes del cerebro. Este circuito de retroalimentación se demuestra con facilidad mediante el **reflejo de estiramiento,** como el reflejo patelar. Si se percute el tendón patelar, los músculos del cuadríceps se estiran y el fenómeno es detectado por los receptores de estiramiento alojados en el músculo. Los canales mecanosensibles se abren cambiando los potenciales de membrana de las terminales sensoriales que inducen la propagación de los potenciales de acción por las raíces dorsales y hacia las terminales nerviosas del asta ventral de la médula espinal. Se libera el transmisor, que excitará la terminal nerviosa proveniente de la médula espinal hacia las raíces ventrales y de regreso a las células musculares del cuadríceps, donde el proceso sináptico se repite y el músculo se contrae para compensar el estiramiento inicial. Cuando el organismo quiere cambiar la longitud del cuadríceps, la señal del cerebro suele ser enviada por medio de una célula de la médula espinal, cerca de la neurona motora, que modifica la longitud deseada para ese músculo en particular. También hay sistemas de retroalimentación de orden superior que controlan las contracciones organizadas de varios músculos, de modo de lograr comportamientos complejos, como la marcha.

En el estudio de la fisiología se encontrarán varios sistemas de control de retroalimentación negativa, aparte de algunos de **retroalimentación positiva** que deben tomarse en consideración. Un sistema de retroalimentación positiva es inestable; la señal del sensor aumenta el efecto, mismo que incrementa la señal del sensor formando un "círculo vicioso", el cual es limitado sólo por la disponibilidad de los recursos. Tómese como ejemplo una explosión, en la cual el calor enciende un compuesto químico que produce calor, que a su vez enciende más compuesto químico hasta que se consume todo. El efecto ascendente del potencial de acción se rige por un circuito de retroalimentación positiva, causa de las propiedades de "todo o nada" de los potenciales de acción.

El estudio de la fisiología será más fácil si se identifican los muchos ejemplos de circuitos de retroalimentación negativa, sensores, puntos de referencia, efectores y rutas de comunicación, que pueden ser neuronales, hormonales o celulares. La labor del médico se facilita si entiende estos mecanismos de homeostasis analizando las deficiencias de los controles de retroalimentación. El tratamiento adecuado para la pérdida de control dependerá de la parte del circuito de retroalimentación que haya sido afectada.

CONCEPTOS CLAVE

1. *Dentro de las células excitables, la comunicación tiene lugar por medio de señales eléctricas, y entre ellas, a través de señales químicas en las sinapsis.*
2. *Hay dos clases de señales eléctricas, las locales y graduadas y las propagadas y estereotipadas, o de carácter "todo o nada".*
3. *Los transmisores químicos se liberan antes de las sinapsis y producen una señal eléctrica en la célula postsináptica.*

Las señales eléctricas son producidas por tres clases de conductos iónicos, mecanosensibles, quimiosensibles y conductos sensibles al voltaje.

La homeostasis mediante el control de la retroalimentación negativa es una característica importante de los sistemas vivos.

Los elementos básicos de un circuito de retroalimentación negativa son un sensor, un punto de referencia, un efector y dos vínculos de comunicación que los conectan.

PREGUNTAS DE ESTUDIO

1–1. Mencione tres diferentes señales eléctricas de las células del organismo. Para cada señal, describa dos características distintivas y la clase de conductos de membrana que la producen.

1–2. Dibuje un circuito de retroalimentación negativa y etiquete los componentes.

LECTURAS SUGERIDAS

Diogenes Laertius. *Lives of Eminent Philosophers*. Trans. R.D. Hicks. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1990. http://classicpersuasion.org/pw/diogenes/

Wiener, Norbert. *Cybernetics, or Control and Communication in the Animal and Machine*, 2d ed. Cambridge, MA: MIT Press, 1965.

Membranas celulares 2

OBJETIVOS

- *Describir la composición molecular de las membranas biológicas.*
- *Describir las propiedades biofísicas funcionales de las membranas biológicas.*
- *Describir las clases de canales de iones, su estructura molecular y sus propiedades biofísicas.*
- *Describir la organización molecular, las propiedades, el control y las funciones de los canales intercelulares.*
- *Describir el desplazamiento y transporte de sustancias a través de las membranas biológicas por procesos pasivos.*
- *Describir la importancia fisiológica de dos ejemplos de transporte activo y de dos ejemplos de transporte pasivo.*
- *Definir presión osmótica.*
- *Calcular la osmolaridad de soluciones simples.*
- *Calcular los cambios de osmolaridad en compartimientos corporales causados por la ingesta de varias soluciones simples.*
- *Describir mecanismos fisiológicos para regular la osmolaridad.*

Todas las células vivas cuentan con una membrana de superficie que define sus límites y la conectividad entre el compartimiento intracelular y el extracelular. El grosor aproximado de las membranas celulares es de 10 nm; dichas membranas consisten en una **bicapa lipídica** de 3 a 4 nm de espesor con diversas proteínas integradas que se proyectan hacia el interior de cualquiera de los dos compartimientos. Las membranas también delimitan organelos intracelulares, incluidos envoltura nuclear, aparato de Golgi, retículo endoplásmico, mitocondrias y varias vesículas. Las proteínas se encargan del transporte de moléculas específicas a través de la membrana y, por tanto, del control de diferentes soluciones a ambos lados de ella. También contribuyen a la comunicación a través de las membranas y a lo largo de la superficie celular, y algunas de ellas proporcionan el ensamblaje mecánico entre células.

LÍPIDOS

La mayor parte de los lípidos de membrana consiste en **glicerofosfolípidos,** formados por un esqueleto de glicerol con dos de sus tres grupos –OH esterificados por ácidos grasos y el tercero esterificado a un grupo fosfato, que a su vez es esterificado a una pequeña molécula, la cual indica el nombre de la molécula completa (fig. 2-1). Los glicerofosfolípidos más comunes son **fosfatidilcolina** (*phosphatidylcholine,* PC), **fosfatidiletanolamina** (*phosphatidylethanolamine,* PE) y **fosfatidilserina** (*phosphatidylserine,* PS). Las membranas también contienen **fosfatidilinositol** (*phosphatidylinositol,* PI), que desempeña un papel importante en la señalización intracitoplásmica. Es importante resaltar que la PS y el PI tienen carga negativa neta. Las membranas celulares animales también pueden contener esfingolípidos, incluido el fosfoesfingolípido **esfingomielina** (formado por dos cadenas acilo y una cabeza de colina asociada al grupo fosfato, asociada a su vez, a un esqueleto de serina) y glucoesfingolípidos con azúcares asociados en la porción cefálica. El **colesterol** es un componente importante de las membranas celulares, el cual posee una estructura esteroidea de anillos fusionados.

Todos estos lípidos son **anfipáticos** porque tienen porciones cefálicas **hidrófilas,** o "afines al agua", y cadenas acilo **hidrófobas,** o "renuentes al agua". El grupo –OH del colesterol es hidrófilo y el resto es hidrófobo. El efecto hidrófobo proviene de la falta de interacción entre los hidrocarburos y el agua y de la fuerte afinidad del agua por sí misma. Por lo tanto, cuando se colocan estos lípidos en un ambiente acuoso, en forma espontánea se ensamblan en vesículas cerradas de membrana

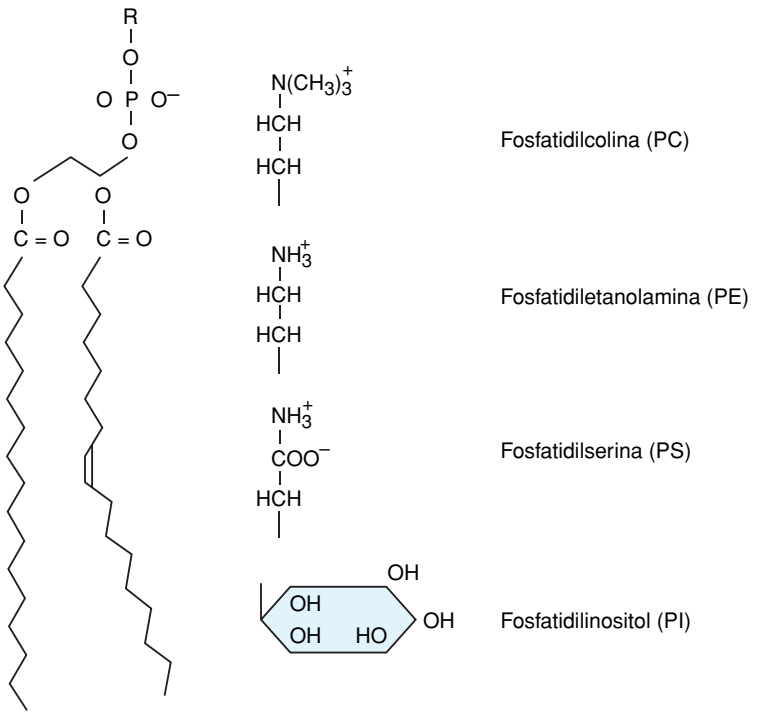


Figura 2–1. Glicerofosfolípidos.

bicapa. Los detergentes también son moléculas anfipáticas, sin embargo, ya que poseen una sola cadena acilo, forman micelas, o esferas, con las cadenas hidrófobas hacia el interior. Los detergentes pueden ser utilizados para destruir las membranas lipídicas y así extraer las proteínas integradas en los lípidos.

Los lípidos son hasta cierto punto libres de difundirse hacia los lados en el plano de las membranas, pero con excepción del colesterol, no es probable que presenten una **difusión transversal (flip-flop)** de una mitad de la bicapa a la otra, debido al carácter hidrófilo de las cabezas. La bicapa posee una composición asimétrica, con los fosfolípidos asociados a colina, PC y esfingomielina, en la porción externa, y con los fosfolípidos que contienen grupos amino, PE y PS, en la porción interna. Además, los glucoesfingolípidos se encuentran en la porción no citoplásmica y el PI se encuentra en la porción interna. La disposición asimétrica ocurre cuando las membranas son ensambladas en el retículo endoplásmico. Los fosfolípidos se sintetizan y se insertan en la porción citoplásmica de la membrana; más tarde, un **translocador de fosfolípidos** o **"flipasa"** transfiere PC a la porción no citoplásmica. La esfingomielina y los glucoesfingolípidos se producen en el aparato de Golgi en su porción no citoplásmica.

La facilidad con que se produce la difusión lateral, o fluidez de la membrana, se incrementa por la presencia de enlaces dobles en las cadenas de hidrocarburos, los cuales modifican su disposición lineal, y provocan descompactación. En las concentraciones que suelen encontrarse en las membranas biológicas, el colesterol reduce la fluidez debido a su estructura anular rígida. Las cabezas de glucoesfingolípidos tienden a asociarse entre sí, reduciendo la fluidez. Existen microdominios de colesterol y esfingolípidos, o "**balsas lipídicas",** implicadas en el tráfico intracelular de proteínas y lípidos.

PROTEÍNAS

Las **proteínas intrínsecas** de la membrana sustentan el transporte selectivo de iones y moléculas pequeñas de un lado de la membrana a otro, reciben señales de **ligandos** de un lado de la membrana y transmiten una señal al otro lado, creando vínculos mecánicos para otras proteínas a uno y otro lados de la membrana. Las proteínas que transportan materiales a través de la membrana pueden ser clasificadas según su función en **canales, bombas** y **transportadores.** Los canales pueden ser específicos y se abren o cierran, pero cuando se encuentran abiertos, facilitan el movimiento de materiales sólo a favor de su **gradiente electroquímico.** Los canales de iones controlan el flujo de corriente eléctrica a través de la membrana. Las bombas movilizan iones en contra de sus gradientes electroquímicos a expensas del ATP y mantienen los gradientes que permiten a los canales y transportadores desempeñar sus funciones. Los transportadores pueden vincular el movimiento de dos sustancias (o más), transportando una de ellas contra su gradiente, a expensas de mover la otra a favor de su gradiente.

Una proteína es el producto de la traducción de un gen; es una secuencia enlazada y plegada de α-aminoácidos seleccionados de un patrón de 20 diferentes cadenas laterales posibles. El enlace peptídico entre los aminoácidos –CO–NH– tiene una transformación planar; el plegamiento ocurre de acuerdo con los ángulos de torsión entre el grupo amino y el carbón α (ϕ) y entre el carbón α y el grupo carboxilo (ψ). El puente de hidrógeno entre el oxígeno carbonílico de un residuo y el hidrógeno del cuarto amino subsecuente favorece la formación de una estructura secundaria helicoidal α dextrógira,

con 3.6 residuos por vuelta, un esqueleto de 0.6 nm de diámetro, una traslación a lo largo del eje longitudinal de la hélice de 0.15 nm por residuo y un paso de hélice de 0.54 nm. Si se observa la proteína con el amino terminal por encima, todos los grupos carbonilo apuntarán hacia arriba y todos los grupos amino hacia abajo. Las cadenas laterales se proyectan hacia afuera de la hélice.

Una estructura secundaria más amplia, la lámina β, es estabilizada por enlaces de hidrógeno entre grupos carboxílicos y aminos alternados en hebras separadas. Cada cadena es una lámina plisada con un desplazamiento de 0.35 nm por residuo. Los grupos carbonilo se encuentran dispuestos en sentido perpendicular respecto de los ejes de las hebras, conectándolas, y los residuos se proyectan en ese mismo sentido a ambos lados de la lámina, en forma alternada.

La conformación o estructura terciaria de la proteína es la disposición tridimensional de todos sus átomos. Las proteínas tienen regiones de varias estructuras secundarias conectadas entre sí mediante enlaces cuya estructura es más difícil de caracterizar. La mayor parte de las proteínas descritas en este libro tiene más de una conformación. Por ejemplo, un canal puede abrirse o cerrarse. Las estructuras secundarias locales no cambian de manera significativa durante estos cambios de conformación, más bien, el cambio ocurre en la relación entre las porciones más largas de la molécula.

Asimismo, hay un nivel de organización cuaternaria o supermolecular. Algunos canales están formados por una sola cadena polipeptídica, mientras que otros constan de cuatro, cinco o seis cadenas. Muchos canales cuentan con proteínas accesorias que modulan su función. Además, la matriz lipídica impone restricciones estructurales en las proteínas embebidas.

En general, las proteínas son anfipáticas y cuentan con regiones más hidrófilas o hidrófobas, dependiendo de la naturaleza de sus cadenas laterales. Las proteínas de membrana que aquí se describen poseen uno o más segmentos **transmembrana** (TM) helicoidal α con cadenas laterales hidrófobas, que entran en contacto con la cadena hidrocarbonada del lípido. Si más de una hélice está implicada, es posible tener residuos hidrófobos enfrentando al lípido y a otros grupos apuntando a sí mismos en las partes más profundas de la proteína. El patrón general es que la proteína cruza la membrana en repetidas ocasiones, con asas intracelulares y extracelulares entre los segmentos TM. Asimismo, hay una región terminal N precediendo al primer segmento y una región terminal C en seguida del último segmento. La región terminal N puede encontrarse en uno u otro lado de la membrana, aunque la región terminal C se encuentra en forma regular en el citoplasma. Cualquiera de las dos regiones terminales, o ambas, puede ser bastante larga respecto de las regiones transmembranosas.

El plegamiento transmembranoso ocurre cuando la proteína se sintetiza en el retículo endoplásmico (*endoplasmic reticulum,* ER). Las porciones no citoplásmicas de la proteína pueden ser glucosiladas en el aparato de Golgi antes de ser insertadas en la superficie de la membrana. El ensamblaje de subunidades puede ocurrir tanto en el ER como en el aparato de Golgi.

Sólo se conoce la secuencia primaria de la mayor parte de las proteínas de membrana, pero la estructura secundaria puede ser pronosticada por análisis secuencial. La presencia de hélices hidrófobas putativas de suficiente longitud sugiere un segmento TM. Es posible pronosticar un patrón de asas y segmentos TM, pronóstico que se ha puesto a prueba en muchas proteínas preparando anticuerpos para las porciones putativas extracelulares. El

análisis secuencial de genomas enteros sugiere que cerca del 20% de las proteínas contiene uno o más segmentos TM y son, por lo tanto, proteínas de membrana.

Sólo algunas de éstas han sido cristalizadas y sometidas a análisis de difracción con rayos X. Estos cristales deben incluir moléculas lipídicas o detergentes para satisfacer las necesidades hidrófobas de los segmentos TM. La mayor parte de las estructuras descifradas corresponde a proteínas bacteriales genéticamente modificadas para optimizar la cristalización. Se considera que una homología secuencial significativa entre la molécula cristalizada y parte de la proteína humana indica que ambas tienen una estructura similar.

Hay muchas variedades de canales, bombas, transportadores, receptores y moléculas de adhesión celular que permiten desempeñar diferentes funciones. En las cinco secciones siguientes se describen la taxonomía y la anatomía de ejemplos de cada clase funcional. Sería de utilidad volver a esta sección al leer la última parte de este capítulo y aquellas partes del libro en que se describe el papel de estas moléculas en los procesos fisiológicos.

CANALES

En el capítulo anterior se diferenciaron los canales en función del método de apertura y se clasificaron en canales mecanosensitivos implicados en procesos sensoriales; canales sensibles al voltaje implicados en la propagación de potenciales de acción y canales quimiosensitivos implicados en la transmisión sináptica. También hay canales que suelen estar abiertos, como los que mantienen el potencial de reposo, los canales de agua y los canales intercelulares especializados que comunican el citoplasma de una célula con el citoplasma de otra. En esta sección se describen algunos de los que participan en varios procesos celulares que se analizarán más adelante en esta obra. Este análisis no es exhaustivo, muchos canales y variedades de canales no son mencionados. Esta es una "época de oro" para los canales de iones. La electrofisiología y la biología estructural y molecular han revelado algunas proteínas de membrana sorprendentes.

Muchos canales de iones son selectivos y se nombran de acuerdo con el ion que se transporta a través de ellos. El primer canal cristalizado es el canal de potasio de potencial de reposo, también conocido como **rectificador interno** o $\mathbf{K_{ir}}$ (*K inward rectifier*). Su nombre, así como el de su función, se analizan en el siguiente capítulo. El K_{ir} es un tetrámero formado por cuatro subunidades idénticas dispuestas con simetría radial y un poro que permite el flujo de iones en el eje (fig. 2-2A). Cada monómero cuenta con dos segmentos TM y un **asa P** extracelular entre ellos (fig. 2-2B. Ver también fig. 2-3, segmentos cinco y seis). Las cuatro asas P vuelven a meterse en la membrana y juntas forman el revestimiento de un poro que abarca cerca de un tercio del recorrido por la membrana. Este poro desemboca en una cavidad intramembranosa más extensa que se comunica con el espacio citoplásmico. Las ocho hélices forman una pared para la cavidad y, de igual manera, envuelven a las asas P insertadas. Las hélices TM forman una estructura cónica cuyo vértice apunta hacia el citoplasma.

La selectividad del poro por los iones de potasio depende de los aminoácidos específicos que integran el revestimiento. VGYGD representa la secuencia específica del canal de potasio (fig. 2-2C), se ha encontrado en los canales de potasio de más de 200 organismos. Esta porción de la molécula es el filtro de selección, ya que acepta a los iones de K^+ y excluye a otros. El poro está recubierto por los grupos carbonílicos de oxígeno, los cuales se encuentran relacionados entre sí de la misma forma que el oxígeno de las moléculas de

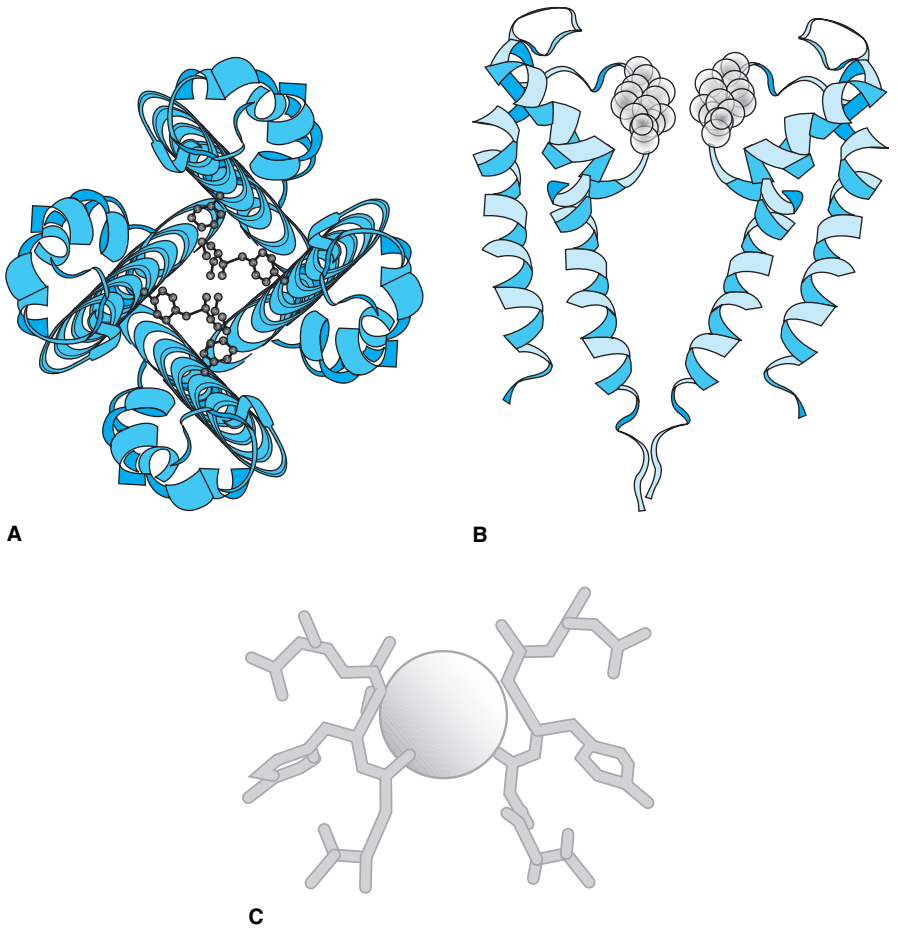


Figura 2–2. Estructura cristalizada de un canal rectificador interno de K (K_{ir}). **A.** Vista superior de una representación estructural de listón con bolas y varillas para las secuencias GYG (1bl8). **B.** Vista lateral con dos monómeros eliminados; la secuencia GYG es una representación de modelo de espacios llenos (1jvm). **C.** Vista de cerca de dos secuencias VGYGD y un ion (1jvm). (Los símbolos entre paréntesis indican la identificación del Banco de Datos de Proteínas).

agua que se ordenan alrededor de los iones de K^+ en solución debido a su carga positiva y a la electronegatividad del oxígeno. En la figura 2-2*C* se observan dos de los oxígenos coordinadores de las glicinas, ubicados justo por debajo de las tirosinas. Iones con carga o radio desiguales coordinarán al agua de forma diferente y, en consecuencia, serán menos propensos a separarse del agua y entrar al canal de potasio, que los iones de K^+.

Se supone que la figura 2-2 representa un canal K_{ir} cerrado. La estructura de otro canal procarionte 2-TM ha sido descifrada; sus hélices internas están dobladas y separadas, creando un camino de entrada amplio. Este segundo canal K_{ir} responde a iones de Ca^{2+} en su extremo intracelular, incrementando la probabilidad de que se abra. El Ca^{2+} se une al dominio del regulador de conductancia de K (*regulator of K conductance,* RCK) en la porción terminal C de la proteína, no ilustrado en la figura 2-2, induciendo

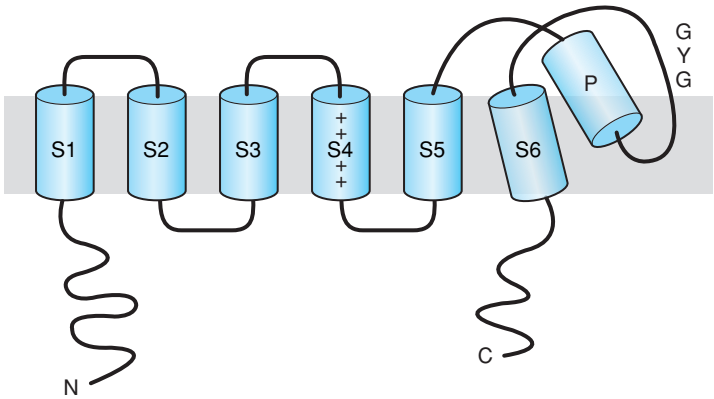


Figura 2–3. Topología de un monómero de los canales de K dependientes del voltaje (K_V).

un cambio en su conformación, por el cual se separan sus hélices internas. El Ca^{2+} y los nucleótidos cíclicos incrementan la tendencia de apertura de otros canales 2-TM y 6-TM mediante un mecanismo similar.

En el genoma humano hay ocho subfamilias de canales K_{ir} 2-TM, de los cuales, muchos desempeñan funciones importantes en la electrofisiología cardíaca. El $K_{ir}2$ (o I_{K1}) es el primer rectificador interior descubierto en el músculo cardíaco, que mantiene el potencial de reposo. Los canales $K_{ir}3$ se abren por medio de los receptores acoplados a la proteína G; en el corazón se hace referencia a ellos como K_{ACh}. Los canales $K_{ir}6$ se abren cuando la relación ADP/ATP aumenta, y en cardiología son conocidos como K_{ATP}.

Canales mecanosensitivos

Los canales mecanosensitivos constituyen una clase diferente de canales no relacionados estructuralmente que están al servicio de diferentes funciones en diferentes células. La mecanosensación es importante para el tacto, la audición y la propiocepción, ya que proporciona información referente a la posición, la orientación, la velocidad y la aceleración del cuerpo y sus partes. Los canales se asocian con moléculas accesorias y estructuras celulares que optimizan sus funciones específicas. Las células somáticas no sensoriales también responden al estrés mecánico sin necesidad de informar al sistema nervioso, por ejemplo, para compensar el hinchamiento osmótico, o modular la secreción o contracción. Los organismos unicelulares nadadores pueden responder cambiando de dirección al chocar con un obstáculo. Las bacterias tienen canales mecanosensitivos que pueden responder a cambios súbitos del ambiente osmótico y actuar como válvula de seguridad.

Muchos canales mecanosensitivos son canales de cationes hasta cierto punto poco selectivos; algunos son muy grandes y permiten que electrólitos y metabolitos pequeños atraviesen la membrana, pero no el paso de proteínas. Las dos estructuras determinadas son bacteriales; una de ellas es un homopentámero, en el cual cada subunidad contiene dos hélices TM, la otra es un heptámero, con tres hélices TM por subunidad. Ambas son estructuras atractivas, pero no arrojan luz respecto de muchas otras formas de canales mecanosensitivos.

Canales sensibles al voltaje

Los canales de K sensibles al voltaje (K_V) causan el retorno al estado de reposo que se presenta al final de un potencial de acción. K_V tiene una estructura de revestimiento similar a la del K_{ir}, con cuatro hélices TM adicionales en cada subunidad (ver fig. 2-3). El cuarto segmento TM (S4) se distingue por tener entre 4 y 8 cadenas laterales positivamente cargadas (Arg o Lys). S4 es una subunidad característica de los canales sensibles al voltaje. Se considera que el sensor de voltaje se desplaza hacia la superficie extracelular cuando se presentan cambios en el potencial de membrana, ocasionando cambios de conformación que favorecen la apertura del canal. Hay nueve subfamilias de canales K_V y varias subfamilias adicionales de canales 6-TM, incluidos los canales de K activados por Ca, los canales activados por hiperpolarización, esenciales para el control del ritmo cardíaco, y los canales de compuerta de nucleótidos cíclicos. Las dos últimas familias son canales de cationes no selectivos.

Se ha podido determinar la estructura de un canal K_V procarionte. Sin embargo, hay controversias sobre el significado de esta estructura, ya que al parecer no coincide con los resultados de numerosos experimentos electrofisiológicos mutacionales. La descripción del párrafo anterior se ha generalizado lo suficiente como para cubrir todos los aspectos de esta controversia.

Los canales de Na sensibles al voltaje (Na_V) causan el impulso del potencial de acción y favorecen su propagación. Los canales de Ca sensibles al voltaje (Ca_V) combinan cambios del potencial de membrana con un incremento de las concentraciones de Ca intracelular. Dicho incremento actúa como un segundo mensajero para controlar muy diversos procesos intracelulares. La estructura de los canales de Na_V y Ca_V es similar a la de los canales de K_V, salvo por la presencia de moléculas más largas que incorporan cuatro dominios, cada uno con segmentos 6-TM un poco diferentes (fig. 2-4). Los filtros de selectividad ostentan cuatro paredes diferentes. El canal Ca_V posee cuatro glutamatos característicos (EEEE) en el revestimiento del poro, uno en cada dominio. El canal Na_V tiene un patrón DEKA en las cuatro paredes del poro, con las cadenas laterales expuestas hacia la luz del mismo. Las cargas expuestas al lumen y las dimensiones del poro determinan la selectividad del canal.

Canales quimiosensitivos

Hay muchos tipos de canales quimiosensitivos o de compuerta de ligandos. Éstos controlan el flujo de iones y generan señales eléctricas en respuesta a químicos específicos, como acetilcolina (ACh), glutamato o ATP; pueden ser clasificados en tres superfamilias diferentes según su estequiometría y la topología membranosa de sus subunidades. Muchos fueron descubiertos por vía farmacológica al advertir que algunos componentes específicos, llamados **agonistas,** producían corrientes de membrana o alteraban la actividad eléctrica de las células y de otros compuestos; los **antagonistas** bloqueaban dichos efectos. El ligando se une a la misma molécula que contiene el poro en algunas corrientes inducidas por agonistas. Estos son los canales de compuerta de ligandos, también conocidos como receptores **inotrópicos** de ligandos, para distinguirlos de los receptores **metabotrópicos** de ligandos, en los que el ligando se asocia a un **receptor acoplado a proteína G** (*G protein-coupled receptor*, GPCR) y desencadena una cascada bioquímica que puede incluir la apertura de otros canales, por ejemplo del K_{ACh} descrito con anterioridad.

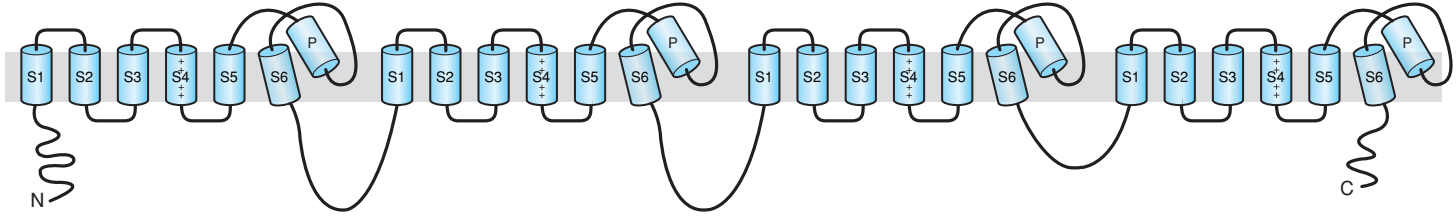


Figura 2–4. Topología de los canales de Na dependientes del voltaje (Na_V).

Los canales receptores de ACh (*acetylcholine receptors,* AChR) también son llamados AChR **nicotínicos** o nAChR. El término *nicotínico* indica que estos canales también se despliegan cuando sus receptores se adhieren a nicotina. Los nAChR son diferentes de los AChR **muscarínicos,** que no son canales, sino GPCR. Los nAChR se encuentran en las membranas postsinápticas de las uniones neuromusculares esqueléticas y en el sistema nervioso central y autónomo.

Los nAChR más estudiados son pentámeros heteroméricos (fig. 2-5). Cada monómero incluye cuatro segmentos TM más una región extracelular terminal N extensa. En la unión neuromuscular, el nAChR cuenta con dos subunidades α con sitios de unión para ACh localizados en la interfase entre las subunidades, lejos de la membrana lipídica. La adhesión de ACh provoca cambios conformacionales que abren el poro formado en el nivel de la membrana lipídica, revestido por los segundos segmentos TM de cada una de las cinco subunidades monoméricas. Los canales abiertos son muy permeables al Na y al K, un poco permeables al Ca e impermeables a los aniones. Estos canales no son

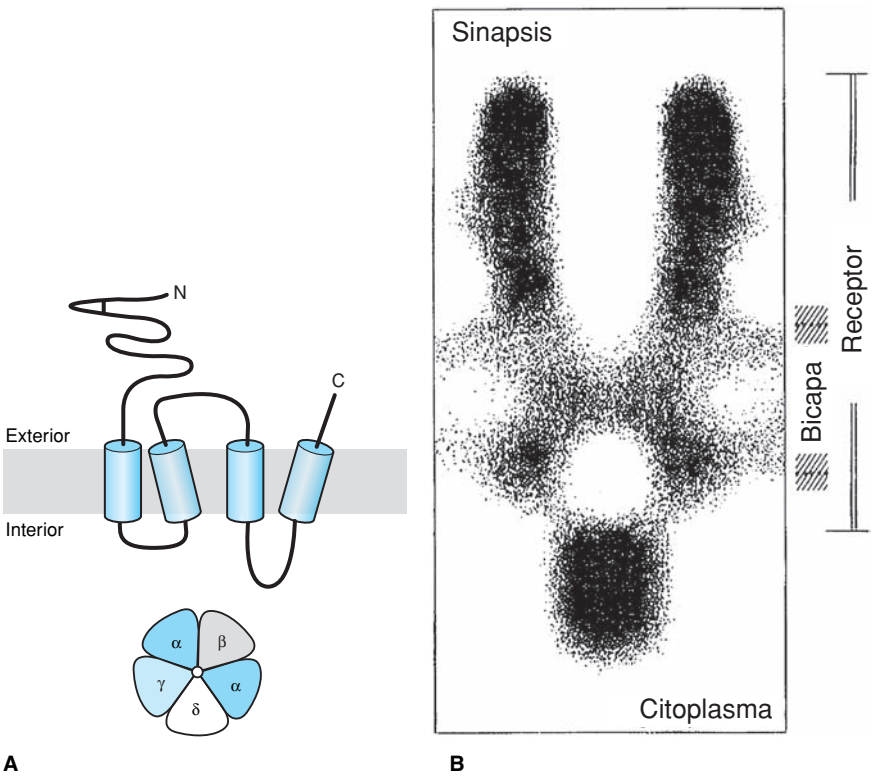


Figura 2–5. **A.** Topología de un monómero de los canales nicotínicos receptores de acetilcolina (nAChR) con vista superior en que se muestra la disposición de los cinco monómeros. **B.** Vista lateral del canal. (**B:** Tomado de Toyoshima C, Unwin N. Ion channel of acetylcholine receptor reconstructed from images of postsinaptic membranes. *Nature* 1988;336:247–250, con autorización).

tan selectivos como los canales K_{ir} o los canales sensitivos a voltaje. Funcionalmente, la permeabilidad al Na es el aspecto más importante, como se describe en el capítulo 6.

Los receptores postsinápticos de glicina (*glycine receptors,* glyR), los receptores de ácido γ aminobutírico (*gamma-aminobutiric acid receptors,* $GABA_AR$) y los receptores de serotonina (*5HT$_3$ receptors,* $5HT_3R$) del sistema nervioso central (SNC) tienen una arquitectura pentamérica similar, aunque algunos son homoméricos, igual que algunos nAChR. La permeabilidad de los glyR y los $GABA_AR$ es selectiva a los aniones, y produce potenciales postsinápticos inhibitorios (*inhibitory postsynaptic potentials*, IPSP). Los $5HT_3R$ son selectivos a los cationes, de manera similar a los AChR, y producen potenciales excitatorios postsinápticos (*excitatory postsynaptic potentials*, EPSP).

Los canales EPSP del SNC más comunes son los receptores de glutamato (*glutamate receptors*, gluR), cuya arquitectura recuerda una molécula K_{ir} invertida con segmentos TM adicionales (fig. 2-6). Los gluR son tetrámeros heteroméricos con tres segmentos TM por subunidad. Tienen una región extracelular extensa con cuatro sitios de unión para glutamato y un asa intracitoplásmica P. En el capítulo 6 se describen con mayor detalle numerosos gluR funcionalmente diferentes, los cuales son selectivos de cationes; algunos permiten la entrada de Ca y otros, no.

Poco se sabe acerca de la arquitectura de los canales sensibles a ATP, excepto que difiere con claridad de la arquitectura de los nAChR y los gluR. El P2XR tiene dos segmentos TM por subunidad, pero se desconoce el número de subunidades por canal. "P" se refiere a la sensibilidad a las purinas, como la adenina. P2 las distingue de los receptores P1, los cuales son sensibles a la adenosina y actúan a través de la adenililciclasa. Los receptores

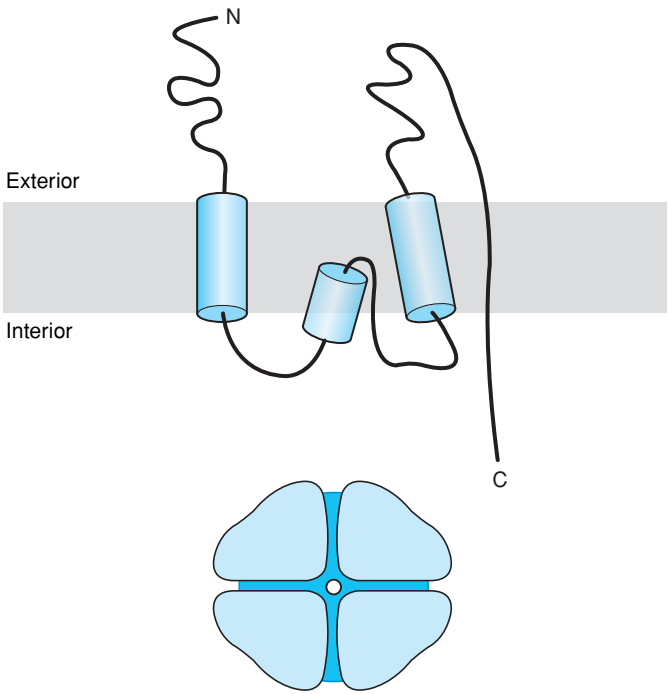


Figura 2–6. Topología de un monómero de los canales receptores de glutamato (gluR), con vista superior que muestra la disposición de los cuatro monómeros.

P1 son llamados con frecuencia receptores A (A de adenosina) y son GPCR. La cafeína es un antagonista de algunos receptores A. Los receptores P2 tienen preferencia por ADP o ATP, respecto de la adenosina. Los P2XR son canales y los P2YR son GPCR. Los **receptores purinérgicos,** mejor conocidos como reguladores de flujo sanguíneo en los tejidos, también han sido implicados en varios procesos sensoriales.

Otras dos familias de canales tienen miembros quimiosensitivos, pero también miembros importantes sin ligandos conocidos, son la familia del **canal epitelial de sodio** (*epithelial Na channel*, ENaC) y la del **receptor IP_3** (*IP_3 receptor*, IP_3R).

Los ENaC desempeñan un papel importante en la reabsorción de sodio de la orina en los túbulos de la nefrona. Se piensa que los ENaC son tetrámeros heteroméricos independientes del voltaje, cada uno con dos segmentos TM. Se sabe que son regulados por el control de su inserción y remoción de la membrana, y algunos sospechan que este canal tiene un ligando desconocido. En los vertebrados se han descubierto canales estructuralmente relacionados que tienen ligandos conocidos.

Los IP_3R y los **receptores relacionados con rianodina** (*ryanodine receptors*, RyR) se encuentran en la membrana del retículo endoplásmico. Cuando se abren, permiten la liberación de Ca del retículo endoplásmico. El **inositol trifosfato** (*inositol triphosphate,* IP_3) es un segundo mensajero producido por la acción de la fosfolipasa C (*phospholipase C*, PLC) en el lípido de membrana fosfatidilinositol, fosforilado con anterioridad para formar PIP2. Los RyR también controlan la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico, sobre todo en tejido muscular. La raniodina es una toxina que abre de manera parcial estos canales. Los RYR se abren en el músculo esquelético por interacción directa con un canal de Ca_V modificado y por Ca intracelular en el músculo cardíaco. Las funciones de los IP_3R y de los RyR se analizan en detalle en el capítulo 7.

Los RyR son homotetrámeros con una región terminal N citoplásmica muy extensa de 20 nm de diámetro. El peso molecular total del tetrámero es mayor a dos millones, cerca de 10 veces mayor que los canales de Na_V y de K_V. Los canales IP_3R también son homotetrámeros de alrededor de la mitad del tamaño de los RyR. Se ha señalado que los IP_3R cuentan con seis segmentos TM por monómero y los RyR poseen de cuatro a doce.

Canales de agua

Algunas células requieren mayor permeabilidad al agua que la proporcionada por la bicapa lipídica. Los eritrocitos, que precisan cambiar su forma con rapidez para atravesar los capilares angostos y algunas células epiteliales, sobre todo en el riñón, tienen canales de agua especializados llamados **acuaporinos** (a*quaporines*, AQP), los cuales permiten el flujo de agua pero excluyen a los iones. Los AQP son tetrámeros con cuatro poros funcionales, uno en cada subunidad. Las subunidades cuentan con seis segmentos TM y dos regiones similares al asa P de los canales K_V. Una de las asas se localiza en la superficie extracelular y la otra en el citoplasma, ambas en la parte media de la membrana. La función de los AQP y de los ENAC se analizará al final de este capítulo.

Canales intercelulares

En la mayor parte de los tejidos existen canales que conectan el citoplasma de una célula con el citoplasma de la célula vecina, a excepción de las células que flotan libres en la sangre y en el músculo esquelético. Estos canales se encuentran sobre todo entre células semejantes, sin embargo, hay células de diferente

tipo con uniones entre ellas. Al inicio, estos canales se detectaron por medios eléctricos, demostrando que la corriente puede pasar de una célula a otra por medio de una sinapsis eléctrica. Más tarde se relacionaron con estructuras anatómicas llamadas uniones en brecha (*gap*), así llamadas por su aspecto en las micrografías electrónicas. En realidad, esta brecha está formada por conjuntos combinados de proteínas de cada célula, y puede contener hasta miles de canales intercelulares por cada unión.

Cada canal intercelular está formado por dos **hemicanales,** o **conexones,** uno de cada célula (fig. 2-7). Un hemicanal es un hexámero homomérico o heteromérico de proteínas llamadas **conexinas.** Hay más de 15 tipos diferentes de conexinas, con peso molecular de entre 25 y 50 K que cuentan con cuatro segmentos TM y dos asas extracelulares, con los grupos terminales N y C localizados en el citoplasma. Algunas conexinas pueden formar canales híbridos uniendo hemicanales diferentes de las dos células.

El poro es mucho más grande que los canales de iones descritos con anterioridad, mide cerca de 1.2 nm y es permeable a aniones, cationes y metabolitos pequeños, así

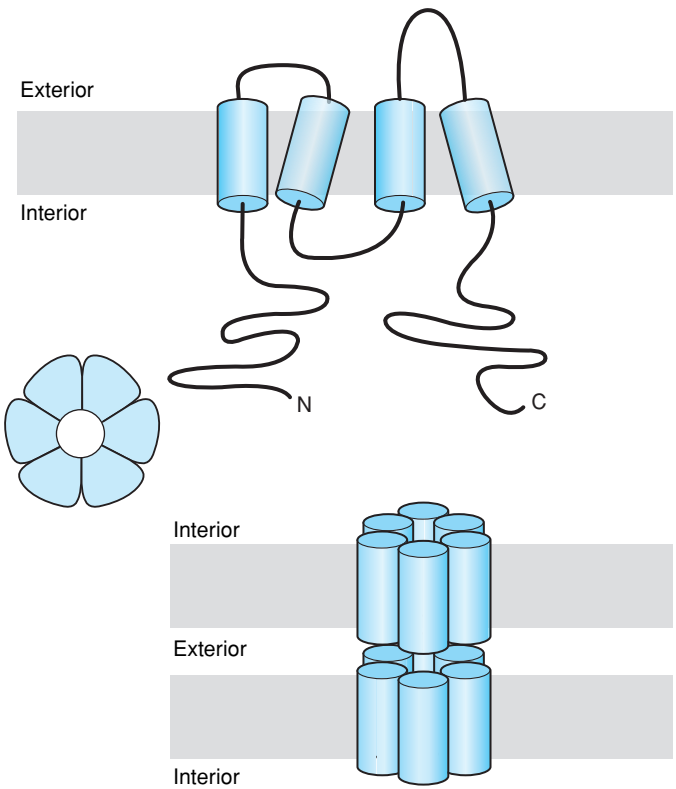


Figura 2–7. Topología de la conexina, monómero de los canales intercelulares; vista superior en que se muestra la disposición de los seis monómeros de un hemicanal y vista lateral de dos membranas celulares con los hemicanales alineados.

como a mensajeros secundarios, como ATP, cAMP o IP_3, pero no a proteínas. En experimentos, el poro es permeable a moléculas con peso molecular por debajo de 1 000.

Los canales intercelulares permiten que las células de un tejido trabajen de manera coordinada. Si una célula se daña, puede cerrar los canales intracelulares y de esta manera evitar la pérdida de moléculas pequeñas del tejido. Este portal es controlado por Ca^{2+} intracelular, H^+ o corrientes de voltaje a través de las uniones. Conexones diferentes tienen una sensibilidad un tanto diferente a estos tres cambios. Asimismo, el portal puede ser regulado por octanol y algunos anestésicos, como el halotano.

BOMBAS

Los iones se mueven a través de las membranas celulares por medio de canales, bombas y transportadores, tres mecanismos fundamentalmente diferentes que no deben ser confundidos por el estudiante. Los canales permiten a los iones moverse a favor de su gradiente electroquímico. Las bombas crean y mantienen estos gradientes, moviendo iones en contra de su gradiente a expensas del ATP. Los canales usan estos gradientes para producir las diferentes señales eléctricas. Asimismo, los transportadores usan uno o más gradientes; el movimiento de un ion a favor de su gradiente (por lo general Na) se acompaña del movimiento contra gradiente de otra sustancia. Como consumen ATP, a las bombas se les conoce con frecuencia como ATPasas.

Cuatro bombas serán descritas con más detalles, la bomba Na/K, la bomba de Ca y dos tipos de bomba de protones. Tres de éstas se conocen como bombas tipo P, debido a que se autofosforilan durante el ciclo de reacción, o bombas E1-E2, ya que presentan dos estados conformacionales principales. La otra bomba de protones se denomina de tipo F, por los factores de acoplamiento F0 y F1, necesarios para la fotosíntesis.

Bomba Na/K

La bomba Na/K, a la cual, por sencillez suele llamársele bomba de Na, saca de la célula tres iones de Na e introduce dos de K en un ciclo que convierte a una molécula de ATP en ADP + Pi. A la velocidad máxima, la bomba lleva a cabo unos 100 ciclos por segundo (cps), es decir, que el movimiento de iones por molécula es mucho menor que el de un canal Na_V, el cual permite el flujo de 1 000 iones/ms hacia la célula. Los canales Na_V se abren en forma breve cuando la célula está activa; la bomba funciona en forma continua para recuperarse de la actividad, la cual aumenta cuando el Na intracelular o el K extracelular se incrementan, de manera que la bomba actúa por medios homeostáticos para restaurar los niveles originales.

La bomba de Na es un heterodímero con una subunidad α que cuenta con sitios de unión para Na, K y ATP y con una subunidad β, la cual se supone que tiene que ver con la inserción de la membrana. La subunidad β tiene un segmento TM, mientras que la subunidad α contiene tal vez 10. El Na y el ATP intracelulares se unen a la subunidad α en su forma E1, la cual es fosforilada y transformada en la forma E2 (fig. 2-8). La forma E2 libera el Na en el espacio extracelular y se une al K extracelular. El fosfato se hidroliza fuera de la proteína, la cual regresa a la forma E1, libera el K dentro de la célula y así continúa el ciclo. Como el Na y el K se mueven en forma alternada a través de la membrana, la bomba pasa por un estado de oclusión en el que impide el paso de iones hacia cualquier solución.

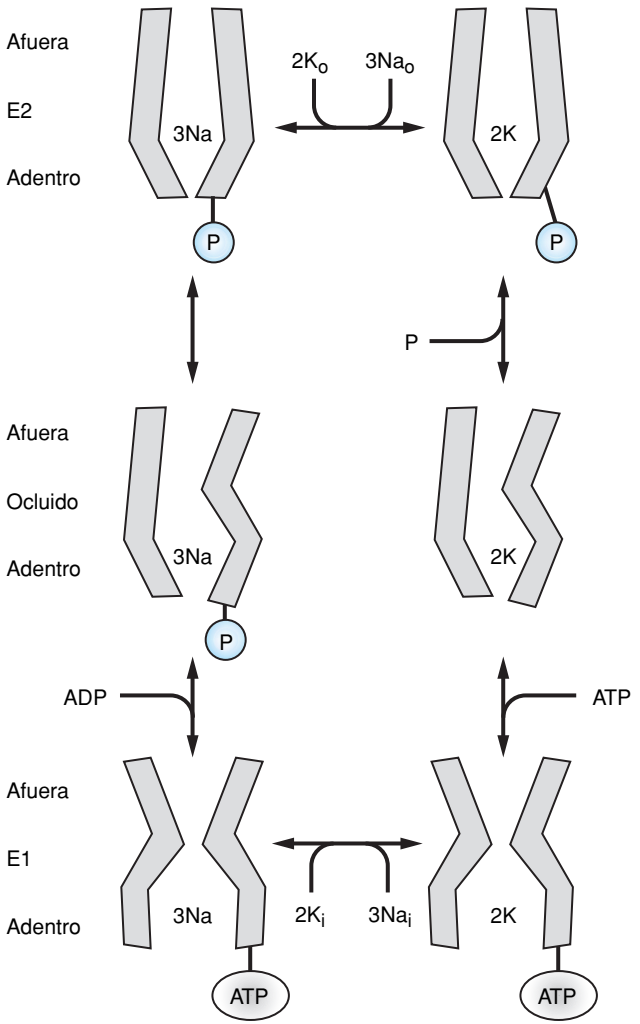


Figura 2–8. Ciclo de la bomba Na/K.

Los **digitálicos** y la **ouabaína,** un **glucósido cardíaco** relacionado, inhiben el funcionamiento de la bomba al unirse fuera de la célula a la forma E2. Los digitálicos se utilizan para tratar diversas afecciones cardíacas; son medicamentos hasta cierto punto peligrosos y deben usarse con precaución con objeto de sólo bloquear algunas bombas y dejar otras funcionando. Las complicaciones se deben a que el K extracelular antagoniza el acoplamiento de los digitálicos llevando a la bomba hacia su forma E1; el médico prudente debe vigilar los niveles de K sanguíneo durante el tratamiento con estos agentes.

La bomba de Na es electrógena debido a que en cada ciclo mueve una carga neta hacia afuera de la célula. El efecto de esta corriente es mínimo en el potencial de membrana, a diferencia del flujo de iones a través de los canales, el cual será analizado en

el próximo capítulo. El movimiento neto de Na hacia afuera de la célula evita que el NaCl se acumule en ella. Si la bomba es bloqueada con glucósidos cardíacos, la célula se hinchará debido al flujo osmótico de agua hacia su interior que sigue al NaCl.

Bomba de Ca

Son dos las bombas de calcio fundamentales, una que bombea Ca del citoplasma al espacio extracelular y la **bomba SERCA,** que bombea el Ca del citoplasma hacia el lumen del retículo sarcoplásmico o endoplásmico. Se cree que sus mecanismos son similares; ambas bombas son tipo P E1-E2, que por cada molécula de ATP consumida, extraen dos iones de Ca e introducen de dos a tres iones de H en el citoplasma.

La estructura de la bomba SERCA ha sido determinada en varios estados diferentes. Es una molécula prominente de unos 15 nm de longitud y 8 nm de ancho, con 10 segmentos TM, la mayor parte fuera de la membrana, hacia el citoplasma. La porción citoplásmica está formada por los dominios A (actuador), N (ligadura de nucleótidos) y P (fosforilación). Los tres dominios citoplásmicos se encuentran ampliamente divididos en el estado E1 · 2Ca, pero se unen para formar una cabeza compacta en otros estados. Este movimiento es transmitido a la porción membranosa a través de las hélices uno a tres, unidas al dominio A; y cuatro y cinco, unidas al domino P, para permitir la liberación del Ca en la porción no citoplásmica. La distancia entre los sitios de unión del Ca y el sitio de fosforilación es mayor de 5 nm.

Bomba H/K

La bomba H/K secreta ácido en el estómago bombeando dos iones de H fuera de las células parietales de las glándulas gástricas e introduciendo en ellas dos iones de K, consumiendo, a su vez, una molécula de ATP. Hay bombas similares funcionando en las células epiteliales del intestino y de los riñones. Se trata de una bomba tipo P E1-E2 con una subunidad β, similar a la bomba de Na/K. La acción de la bomba H/K se inhibe con omeprazol (Prilosec), primer tratamiento para pirosis frecuente, aprobado por la FDA, que se vende sin prescripción médica.

Bombas de H tipo F

La bomba de H tipo F más importante funciona de forma contraria a la sintetasa de ATP F0-F1 que se encuentra en mitocondrias y cloroplastos. Este complejo proteínico permite el desplazamiento de protones a favor de su gradiente electroquímico utilizando el flujo de 10 protones para formar tres moléculas de ATP a partir de ADP. Los gradientes de hidrógeno son producidos por metabolismo oxidativo en las mitocondrias y por fotosíntesis primaria en los cloroplastos.

Esta bomba posee ocho subunidades diferentes y más de 20 cadenas polipeptídicas. La porción F0 atraviesa la membrana transportando los iones de H; la porción F1 se extiende hacia la matriz mitocondrial. Parte del complejo gira sobre un eje perpendicular al plano de la membrana, similar a una turbina, mientras fluyen los iones de H. Otra porción, el estator, permanece fijo en su posición y su interacción con el rotor produce una secuencia de estados conformacionales que favorecen la síntesis de ATP. Con concentraciones altas de ATP, ADP bajo y sin gradiente de protones, el proceso puede ser revertido a bomba de H.

Una bomba similar, la **bomba de H tipo V,** transporta protones al interior de las vacuolas y de otros organelos intracelulares, como los lisosomas, el aparato de Golgi y las vesículas secretoras.

TRANSPORTADORES

Los transportadores transfieren iones y otras moléculas pequeñas a través de la membrana sin ser ellos mismos canales o bombas. En ocasiones, la palabra *transportador* se utiliza en sentido general para todos los mecanismos de transporte, término *transportador secundario* para distinguir a este grupo de estructuras. Los transportadores experimentan cambios de conformación mientras desempeñan sus funciones, aspecto en el cual se asemejan a las bombas y se diferencian de un canal abierto. A diferencia de las bombas, no consumen ATP. Se cree que la mayor parte de los transportadores tiene 12 segmentos TM divididos en dos grupos de seis y un asa citoplásmica larga entre ellos. Algunos tienen doble seudosimetría y asas P apuntando a ambas superficies. Los transportadores se dividen en tres categorías, uniportadores, simportadores o cotransportadores y antiportadores o intercambiadores (fig. 2-9).

El **transportador de glucosa** (*glucose transporter*, GLUT) es un uniportador que facilita la difusión de la glucosa a favor de su gradiente en el interior de diversas células que la consumen, pero también la extrae de células que la liberan al descomponerse en glicógeno fuera de las superficies basales de las células epiteliales que recubren los intestinos y los túbulos renales (fig. 2-14).

El **cotransportador de Na y glucosa** (*sodium-glucose cotransporter*, SGLT) es un simportador que transfiere la glucosa en el interior de las células epiteliales renales e intestinales a través de sus superficies apicales en contra del gradiente de concentración de la glucosa. La energía utilizada para este transporte proviene del movimiento de uno o dos iones de sodio a favor de su gradiente electroquímico por cada molécula de glucosa transportada.

Se cree que la estructura del transportador bacterial de glutamato, descifrada hace poco, es similar a la del cotransportador de glutamato y Na que recupera glutamato en las sinapsis del SNC. Cuenta con ocho segmentos TM con asas P entre los segmentos TM seis y siete orientadas hacia el citoplasma; las asas localizadas entre el siete y el ocho se orientan hacia el exterior. Los cristales fueron formados en presencia de glutamato, y en la interfase que divide estas asas se observó una notoria densidad eléctrica no proteínica, probablemente glutamato, pero que no se ha resuelto con claridad. Se cree que con movimientos hasta cierto punto pequeños de la proteína se pueden transferir el glutamato de un asa a otra y, por lo tanto, a través de la membrana. En los nervios, el

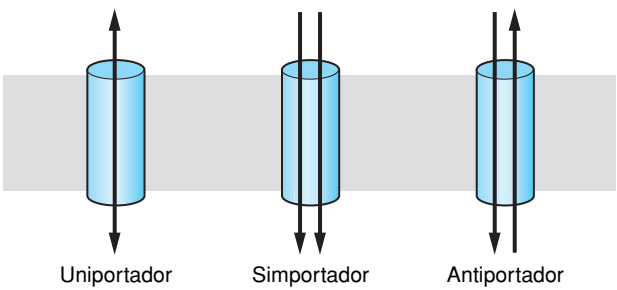


Figura 2–9. Tres tipos de transportadores.

transportador de glutamato sincroniza el movimiento a favor del gradiente de dos iones de Na y uno de K con el movimiento contra gradiente de un glutamato.

Un antiportador de H/glutamato que utiliza el gradiente del H, establecido por una bomba tipo V, de las vesículas sinápticas encerradoras de membrana para concentrar el glutamato dentro de la vesícula.

Hay muchas otras clases de cotransportadores regulados por Na cuya función es transportar ciertas moléculas pequeñas al interior de las células y transportadores conducidos por H que llevan partículas específicas hacia el interior de las vesículas. Algunos de estos transportadores son manipulados con fines de intervención farmacológica. Por ejemplo, la fluoxetina (Prozac) incide en el cotransportador de Na/serotonina. Otros fármacos se analizan con detalle en el capítulo seis. Ciertos aniones son transportados al mismo tiempo con el sodio; por ejemplo, el simportador Na/I concentra el yodo en el interior de las células foliculares tiroideas.

El **intercambiador Na/Ca** (NCX) es un regulador importante de la concentración de Ca intracelular. Tres iones de Na que se mueven a favor de su gradiente electroquímico hacia la célula pueden extraer un ion de calcio, o viceversa; todos los intercambiadores pueden funcionar en ambas direcciones, dependiendo de los gradientes relativos. El efecto de la digital en el músculo cardíaco es elevar el Na intracelular, inhibiendo la bomba Na/K. La elevación de Na_i significa que hay una disminución del gradiente de Na hacia el interior y, por lo tanto, disminuye la salida de Ca_i a través del NCX, de modo que la elevación del Ca_i produce contracciones más enérgicas. (Ver también capítulo 7.)

El intercambiador CL/HCO_3, también conocido como intercambiador de aniones (*anion exchanger*, AE), desempeña un papel importante en el transporte de CO_2 en el ámbito pulmonar. El CO_2 producido por el metabolismo celular es transformado en bicarbonato por la anhidrasa carbónica en las células rojas de la sangre. El HCO_3 se vierte en el plasma, intercambiándose por cloro por medio del AE. Este proceso se revierte conforme la sangre pasa a través de los pulmones, donde el CO_2 se desplaza hacia el aire que será exhalado.

Transportadores ABC

Este grupo mixto formado por 12 proteínas transportadoras TM incluye una secuencia característica de aminoácidos que forma un sitio de enlace para el ATP y en ausencia de información más específica, se supone que consume ATP durante el transporte de materiales específicos a través de la membrana. Mención especial merecen dos transportadores de membrana ABC, el de **resistencia a múltiples drogas** (*multidrug resistance*, MDR), que es una bomba, y el **regulador de fibrosis quística transmembrana** (*cystic fibrosis transmembrane regulator*, CFTR), un canal.

El MDR1 expulsa drogas hidrófobas a través de la membrana celular. Se supone que actúa de forma similar a la flipasa, excretando drogas sin mucha especificidad. Una amplia gama de células del sistema gastrointestinal, el hígado y los riñones expresan proteínas MDR, moléculas que dificultan la labor del médico durante el tratamiento farmacológico del cáncer que afecta a dichas células.

El CFTR es una proteína que cuando sufre mutaciones, provoca fibrosis quística (*cystic fibrosis*, CF); su forma natural es un canal de cloro que, para abrirse, requiere de fosforilación por la proteincinasa A (*protein kinase A*, PKA) e hidrólisis adicional de ATP por la proteína CFTR activada. El Cl se mueve a favor del gradiente electroquímico. La fibrosis quística se produce por deficiencias del transporte de Cl en el ducto pancreático (de ahí su apelativo

de *quística*). La falta de Cl disminuye la concentración de agua, por lo que la secreción rica en proteínas se espesa y bloquea el ducto, que a la larga se tornará fibrótico. Antes de que hubiera un tratamiento oral para suplir las enzimas pancreáticas faltantes, muchos afectados por la CF murieron por complicaciones de la desnutrición. Ahora, el mayor problema es el espesamiento del moco en los pulmones por la secreción insuficiente de fluidos.

RECEPTORES DE MEMBRANA

El término *receptor*, proveniente de estudios farmacológicos, designa el sitio de acción de la molécula específica que interesa, ya sea una hormona o un neurotransmisor. En este texto el término se utiliza en un sentido más restrictivo, para describir moléculas que se extienden sobre la membrana y sobre las cuales actúa una molécula pequeña que desencadena alguna acción específica dentro de la célula. También hay receptores intracelulares, por ejemplo, el receptor de hormona esteroidea. Las hormonas esteroideas y las sustancias conexas son susceptibles de cruzar la bicapa de fosfolípidos y unirse a dichas proteínas intracelulares. Los canales quimiosensitivos son de igual forma excluidos, aunque algunos farmacólogos tienden a llamarlos receptores ionotrópicos. Son dos las categorías principales de estos receptores de membrana, los receptores acoplados a proteína G (*G protein-coupled receptors*, GPCR) y los receptores catalíticos ligados a enzimas.

Receptores acoplados a proteína G

Los GPCR cuentan con siete segmentos TM y un grupo N terminal extracelular y están unidos a un complejo proteínico trimérico que se adhiere a GTP. Cuando una hormona o neurotransmisor interactúa con un GPCR, se induce un cambio conformacional en el receptor, el cual activa una proteína G heterotrimérica en la superficie interna de la membrana celular (fig. 2-10). En el estado heterotrimérico

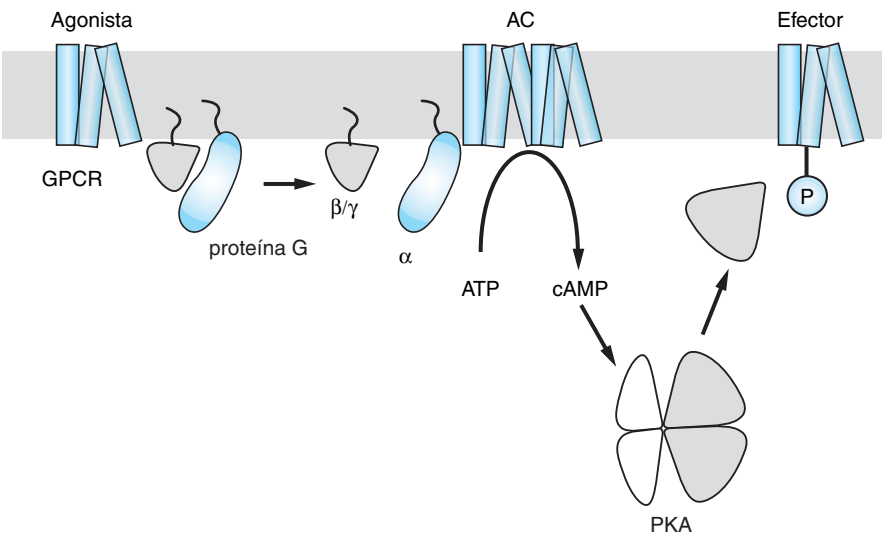


Figura 2–10. Ruta de señalización de las subunidades Gαs. La unión del agonista con el receptor acoplado a proteína G provoca la disociación de la subunidad α, con el consiguiente incremento de los niveles de cAMP por la adenililciclasa. En consecuencia, la proteincinasa A fosforila a una proteína efectora (en este caso un canal).

inactivo, el GDP se encuentra unido a la subunidad Gα. Al activarse, se libera el GDP y el GTP se adhiere a la subunidad Gα; más adelante, el complejo Gα-GTP se disocia de la subunidad Gβγ y del receptor. Tanto uno como otro ahora son libres para activar otras proteínas de membrana. La mayor parte de las subunidades Gα y Gγ se encuentra adherida a lípidos con unión covalente y anclados en la bicapa membranosa. La duración de la señal de la proteína G se determina por el rango de hidrólisis intrínseca de GTP de la subunidad Gα y la subsecuente reasociación de Gα-GDP con Gβγ.

Existen más de 2 000 GPCR descifrados en el genoma humano, que representan más del 5% de todos los genes. Más de 800 son receptores olfatorios, en tanto que otros detectan casi la totalidad de los neurotransmisores y numerosas hormonas. Los GPCR también detectan estímulos luminosos en el ojo. Diversas células poseen conjuntos diferentes de GPCR relacionados con diversas proteínas G que controlan distintas reacciones intracelulares.

Sólo hay alrededor de 16 subunidades Gα y una cantidad menor de subunidades Gβγ. Tres clases de subunidades Gα provocan la mayor parte de los eventos subsecuentes descritos en este libro. $G\alpha_s$ estimula a la **ciclasa de adenilil** (*adenylyl cyclase*, AC), $G\alpha_i$ inhibe a la AC y la βγ asociada activa en forma directa los canales K_{Ach}, y por último $G\alpha_q$ estimula a la **fosfolipasa** (*phospholipase*, PLCβ). La AC produce AMP cíclico (c*yclic AMP*, cAMP), el cual influye en forma directa en algunos canales. El cAMP también es un activador de la **fosfocinasa A** (*phosphokynase A*, PKA), la cual fosforila a muchas proteínas y modifica la actividad celular. La PLCβ divide al fosfolípido de membrana fosfatidilinositol para producir IP_3 y diacilglicerol (DAG). Como se ha descrito ya, el IP_3 se une a los canales IP_3R, los cuales incrementan el Ca_i, desencadenando varias reacciones. Muchos ejemplos de cascadas de reacciones iniciadas por GPCR se describen con detalle en los capítulos 4, 6 y 7.

Las toxinas de dos enfermedades infecciosas, **cólera** y **tos ferina,** adhieren ADP-ribosilado a las subunidades Gα e inducen la activación constitutiva. En el cólera, la subunidad Gα activada en el tejido epitelial intestinal estimula a la AC, incrementa los niveles de cAMP y abre los canales de cloro CFTR, ocasionando diarrea acuosa. Las personas afectadas por la fibrosis quística son más resistentes al cólera debido a que cuentan con un número menor de canales de cloro funcionales. La patogénesis celular de la tos ferina aún no ha sido dilucidada.

Receptores ligados a enzimas

La mayor parte de los receptores ligados a enzimas consiste de **receptores de tirosincinasas** (*tyrosinkynase receptors*, RTK), los cuales actúan fosforilando cadenas laterales de tirosina de otras proteínas, que a su vez fosforilan a otras proteínas. Algunos de estos receptores ligados a enzimas no son cinasas en sí mismas, sino que están ligadas a una proteína asociada que fosforila a otras proteínas. Algunos de estos receptores son guanililciclasas, tirosinfosfatasas o serincinasas. Gran parte de los factores de diferenciación y crecimiento actúan uniéndose a RTK específicos.

El **receptor de insulina** es un RTK que fosforila a una familia de sustratos conocida como sustratos del receptor de insulina, los cuales estimulan cambios en el metabolismo de la glucosa, de las proteínas y de las grasas, además de desencadenar la ruta de señalización Ras que activa los factores de trascripción que estimulan el crecimiento.

Las moléculas **CD4** y **CD8,** localizadas en la superficie de los linfocitos T, son ejemplo de receptores unidos a una tirosincinasa citoplásmica. Las siglas CD indican grupos de diferenciación que hacen referencia a la técnica de aplicación de anticuerpos

fluorescentes para diferenciar linfocitos cuya función difiere. Una mejor denominación para CD4 y CD8 sería la de receptores ligados a enzimas del complejo principal de histocompatibilidad (*major histocompatibility complex*, MHC).

Moléculas de adhesión celular

A excepción de los eritrocitos, la mayor parte de las células tiene proteínas de membrana integrales unidas a la matriz extracelular o a moléculas de adhesión de células adyacentes. Estas moléculas mantienen unidos a los tejidos y favorecen la transmisión de fuerzas mecánicas de una célula a otra. Pueden actuar como señales durante el desarrollo, facilitando el reconocimiento entre células. Por otra parte, muchas hacen las veces de receptores e informan en el interior de la célula de que se han unido a algo; suelen ser reguladas desde dentro, uniéndose sólo cuando se ha recibido una señal.

Las **integrinas** son ejemplo de moléculas de adhesión matriz-célula; cuentan con un solo segmento TM y unen a las células a la fibronectina o a la laminina de la matriz extracelular.

Las **caderinas** son moléculas de adhesión intercelular dependientes de Ca; son glucoproteínas con un segmento TM único y se cree que se unen homófilamente a caderinas procedentes de otras células. Se han encontrado en numerosas sinapsis neuronales. La familia de moléculas de adhesión celular es grande, de las cuales, las más estudiadas son las **moléculas de adhesión celular neural** (*neural cell adhesion molecules*, N-CAM). Las N-CAM se encuentran en gran variedad de tipos de células y en la mayor parte de las células nerviosas. A semejanza de las caderinas, cuentan con un solo segmento TM y se unen de manera homófila, aunque difieren en que no necesitan Ca para unirse. Las **moléculas de adhesión intercelular** (*intercellular adhesion molecules*, ICAM) constituyen una clase relacionada que se expresa en la superficie de las células del endotelio capilar activadas por alguna infección del tejido circundante; se unen heterófilamente a integrinas de los leucocitos y les ayudan a transportarse al lugar de la infección. Las **selectinas** son proteínas unidas a carbohidratos de la membrana celular endotelial que reconocen los azúcares de la superficie de los leucocitos y forman la unión inicial que más tarde será reforzada por las ICAM.

TRANSPORTE A TRAVÉS DE LAS MEMBRANAS CELULARES

Desde un punto de vista funcional, el transporte de materiales a través de las membranas celulares puede definirse como pasivo, en el cual los materiales se mueven a favor de su gradiente de concentración, y como activo, que crea y mantiene estos gradientes.

Transporte pasivo

DIFUSIÓN SIMPLE

Algunos materiales pueden atravesar la bicapa lipídica a favor de su gradiente de concentración mediante difusión simple y entrar o abandonar las células, como ciertas moléculas pequeñas sin carga, por ejemplo, O_2, CO_2, NH_3, NO, H_2O, esteroides y sustancias lipófilas. El flujo neto de estos componentes a través de la membrana es proporcional a la diferencia de sus concentraciones en ambos lados de la misma, o, expresado como ecuación:

$$J_{1->2} = -P(C_2 - C_1) = -P\,\Delta C \qquad [2.1]$$

Utilizando el sistema de unidades centímetro gramo segundo (CGS), $J_{1->2}$ representa el número de moles que se mueve por un centímetro cuadrado de membrana del lado uno al lado dos cada segundo, y C1 y C2 constituyen el número de moles de material por centímetro cúbico de solución en ambos lados. La constante de proporcionalidad P, representa la **permeabilidad** de la membrana a este material en centímetros por segundo. La ecuación va precedida del signo menos como recordatorio de que el flujo es a favor del gradiente. Esta interrelación se ilustra en la figura. 2-11.

La ecuación [2.1] representa la **primera ley de Fick,** y puede utilizarse para describir el flujo de sustancias simples sin carga a través de cualquier membrana. Por ejemplo, permite describir el movimiento del oxígeno del aire contenido en los alvéolos pulmonares hacia la sangre, atravesando las células del epitelio alveolar y el endotelio capilar. La manera en que la diferencia de potencial eléctrico incide en las sustancias con carga a través de la membrana se analizará en el capítulo siguiente. Si dicha diferencia es cero, la ley de Fick también será aplicable a sustancias con carga eléctrica.

La *permeabilidad* es una de las propiedades de una membrana específica respecto de una sustancia en particular. La membrana se considera como *permeable*, mientras que las sustancias son consideradas como *permeantes* o que *permean*. La permeabilidad es directamente proporcional a la capacidad de la sustancia para dividirse y difundirse en la membrana e inversamente proporcional al grosor de ésta. Por lo general no es fácil ni esencial conocer estos tres factores por separado, pero se debe apreciar que el engrosamiento del complejo membranoso entre la cavidad alveolar y la sangre reduce el flujo de oxígeno hacia ésta.

En ocasiones conviene interpretar la ley de Fick de manera que la **afluencia neta** de una sustancia sea igual a la **afluencia unidireccional** (PC_0) menos el **efluvio unidireccional** (PC_i). Las permeabilidades suelen medirse con marcadores radiactivos, manipulando de tal manera el experimento, que la concentración del marcador en uno de los lados se mantenga cercano a cero y midiendo el flujo unidireccional de manera directa.

La permeabilidad es el cálculo de la facilidad con que un soluto cruza la membrana. Las membranas lipídicas planas son hasta cierto punto permeables a moléculas pequeñas sin carga; la permeabilidad al agua es de 10^{-3} cm/s, aproximadamente. Por lo tanto, el

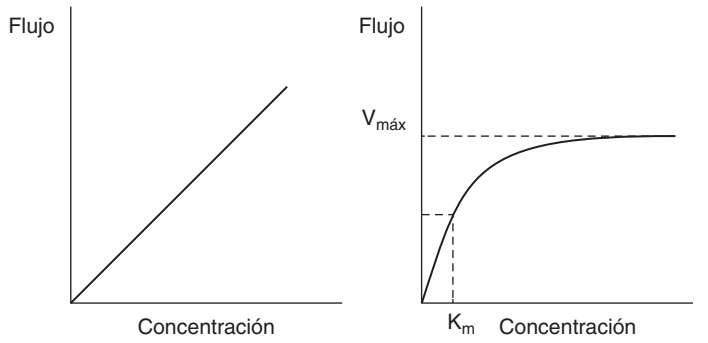


Figura 2–11. Dependencia de concentración de la difusión simple (izquierda) y de la difusión facilitada (derecha).

agua se equilibra a través de la membrana celular en unos cuantos segundos. La urea es hasta cierto punto permeable ($P = 10^{-6}$ cm/s) y se equilibra en algunos minutos. Moléculas orgánicas hidrófilas pequeñas, como la glucosa o los aminoácidos sin carga, son menos permeables, $P = 10^{-7}$ cm/s, y su equilibrio toma horas; los iones son en esencia impermeables, con $P = 10^{-12}$ cm/s, siendo su tiempo de equilibrio de varios años.

Difusión facilitada

Muchas sustancias, como la urea o la glucosa, ingresan con facilidad a las células a pesar de sus coeficientes bajos de partición agua-aceite, de modo que la bicapa lipídica es hasta cierto punto impermeable a ellas. El flujo de estos materiales es descrito por la ley de Fick sólo en concentraciones bajas. En concentraciones mayores, el flujo se satura a un nivel máximo (ver fig. 2-11). Este comportamiento puede describirse mediante la ecuación de Michaelis-Menten, utilizada también para describir la cinética de las enzimas. El flujo unidireccional se determina mediante la siguiente ecuación:

$$J = J_{máx}\, C/(C + K_m) \qquad [2.2]$$

$J_{máx}$ representa el flujo máximo y K_m es la afinidad o la concentración a la cual el flujo se encuentra a la mitad de su valor máximo. Esta propiedad saturable del flujo sugiere que existe un número establecido de lugares en los cuales puede tener lugar el flujo. En el caso de las enzimas, también es posible demostrar la competencia de diferentes sustancias por el mismo espacio o la inhibición no competitiva de los sitios de transporte. Los sitios son selectivos para sustancias o grupos de sustancias particulares que serán transportadas o que competirán por ser transportadas. Selectividad, afinidad y $J_{máx}$ son tres cualidades independientes de los sitios; se encontrarán con valores desiguales en diferentes sistemas. Hoy día, la difusión facilitada se entiende como canales o transportadores.

La mayor parte de los canales tiene poca afinidad o valores K_m altos; no se saturan en condiciones fisiológicas normales. Los tres uniportadores de glucosa GLUT1, GLUT3 y GLUT4, están en casi todos los tejidos y poseen gran afinidad por la glucosa; se encuentran saturados en todas las concentraciones fisiológicas. El GLUT2, que se encuentra en tejidos que transportan grandes flujos de glucosa (como el intestino, el riñón y el hígado), tiene poca afinidad por la glucosa, y la afluencia mediada por ellos se incrementa a la par del incremento de la concentración de glucosa en sangre.

Transporte activo

Las bombas constituyen el **transporte activo primario,** dado que desplazan materiales en contra de sus gradientes electroquímicos, a expensas de ATP. Los cotransportadores e intercambiadores realizan el **transporte activo secundario** aprovechando un gradiente producido por el transporte activo primario para mover otro material en contra de su gradiente. El flujo a través de bombas y transportadores puede ser descrito por ecuaciones similares a la [2-2] modificadas para incluir la afinidad por cada sustancia y por ATP. Cuando en las reacciones de una bomba o molécula transportadora está implicado más de un ion a la vez, la ecuación también deberá ser modificada para reflejar su

cooperatividad, de tal manera que el efluvio de sodio a través de la bomba Na/K tiene una relación sigmoidal con la concentración interna de Na.

Transporte de agua

La vida está muy relacionada con el transporte de agua. Nuestros cuerpos son en gran parte agua y dependen para la vida del suministro continuo de la misma. El agua es una molécula pequeña pero abundante; no es mucho más grande que un átomo de oxígeno, con un diámetro aproximado de 2 nm, lo bastante pequeña como para intercalarse entre otras moléculas, incluso entre algunos cristales. Una mol de agua son 18 ml, así que el agua pura tiene una molaridad de 55 mol/L. Debido a que las moléculas son pequeñas, se mueven con facilidad. Porque son tan abundantes, sus movimientos son importantes para nuestro bienestar. La muerte de lactantes por deshidratación a consecuencia de un cuadro diarreico es un problema de salud importante en muchas partes del mundo. Puede tratarse administrando agua limpia con un poco de sal y azúcar. El edema (inflamación) tan frecuente en las lesiones deportivas y también en trastornos más severos se debe al desplazamiento de agua.

Hay tres mecanismos diferentes para el transporte del agua: flujo de volumen, difusión molecular y bombeo molecular. Cuando se quita el tapón de una bañera o el corazón late, hay un flujo de volumen de agua en respuesta a una fuerza mecánica externa, un impulso o arrastre susceptible de estirar una muelle. La fuerza impulsora del flujo de volumen es la presión mecánica a menudo producida por empuje o por la gravedad.

La difusión molecular, u **ósmosis,** es un proceso pasivo por el cual el agua se difunde de áreas de alta concentración a áreas de baja concentración. Hay una gran concentración de agua donde la concentración de soluto es baja y viceversa. El agua puede difundirse por la mayor parte de las membranas celulares en forma directa a través de la bicapa lipídica o recorriendo canales específicos de agua, o **acuaporinos,** presentes en numerosas células, pues la difusión simple no permite el flujo adecuado de la misma. Algunas células renales insertarán acuaporinos como respuesta al efecto de la **hormona antidiurética** (*antidiuretic hormone*, ADH), de modo de incrementar el flujo de retorno del agua, de la orina en formación a la sangre, para conservarla. Este desplazamiento pasivo de agua se conoce como flujo osmótico, y la fuerza asociada que lo conduce es el gradiente de concentración del agua.

El agua también puede ser transportada a través de membranas a expensas de energía por el **cotransportador de Na** y **glucosa** (SGLT1). El transporte de dos iones de Na y una molécula de azúcar a través de membranas fomenta el flujo interno de 210 moléculas de agua dentro de la proteína, sin importar el gradiente osmótico. La energía proviene del movimiento del sodio a favor de su gradiente de concentración. Este bombeo molecular constituye un mecanismo de transporte activo secundario y representa casi la mitad de la absorción diaria de agua en el intestino delgado.

La presión osmótica es la presión mecánica que produce un flujo de agua igual y opuesto al flujo osmótico producido por un gradiente de concentración. Este concepto es similar (y anterior en la historia) al potencial de equilibrio de Nernst, potencial eléctrico que produce un flujo de iones igual y opuesto al flujo producido por un gradiente de concentración. El potencial de Nernst se analizará más adelante, en el capítulo tres. Si se ponen en contacto dos soluciones diferentes, la presión osmótica entre ellas, π, será:

$$\pi = RT \sum \sigma_n \Delta c_n \qquad [2.3]$$

donde R es la constante molar de los gases (el número de Avogadro multiplicado por la constante de Boltzmann), T es la temperatura absoluta, Δc_n es la diferencia de concentración del soluto n, y σ_n es el **coeficiente de reflexión** de la membrana para ese soluto. El coeficiente de reflexión indica la impermeabilidad del soluto comparada con el agua, con un rango de 0.0 para un soluto tan permeable como ella, hasta 1.0 para un soluto impermeable por completo. A pesar de todos los canales descritos antes, la permeabilidad de los electrólitos es muy baja, comparada con la del agua, y su coeficiente de reflexión es de alrededor de 1.0. En un caso sencillo, sólo con moléculas impermeables, la ecuación [2.3] se reduce a

$$\pi = RT\,\Delta c$$

La concentración se refiere a la suma de la concentración molar de todas las partículas creadas cuando el soluto se disuelve en agua; se mide como la **osmolaridad,** es decir, la suma de los moles de cada componente de la solución. Una solución 2-mM de $MgCl_2$ contiene seis **miliosmoles** (mosm) por litro, dos del Mg^{2+} y dos por cada Cl^-. La osmolaridad de esta solución es seis **miliosmolar.** Una solución 3-mM de NaCl y una solución 6-mM de urea tienen la misma osmolaridad, y se dice que son isosmóticas.

La **osmolalidad** de una solución puede ser medida por el cambio que produce en el punto de congelación o a presión de vapor. La osmolalidad se refiere a los moles de soluto por kilogramo de solvente, en tanto que la osmolaridad se refiere a moles de soluto por litro de solución. En clínica, la diferencia es debatible, y ambos términos suelen utilizarse de manera indistinta. Por otra parte, las presiones reales se analizan con poca frecuencia y se prefiere hablar en forma directa de los osmoles.

La **tonicidad** es un concepto relacionado con la osmolaridad, pero es un caso especial para las células. Se dice que una solución es **isotónica** si no provoca ni encogimiento ni expansión celular. Una solución 150-mM de NaCl (9 g/L o 0.9%) es isotónica para células de mamíferos e **isosmótica** para el contenido celular. Una solución 300-mM de urea también es isosmótica para el contenido celular, pero una célula colocada en esta solución se hinchará, y a la larga estallará o experimentará **lisis** (fig. 2-12). La solución de urea es **hipotónica,** ya que su tonicidad es insuficiente para evitar que la célula se hinche; difiere de la solución de NaCl en su capacidad para

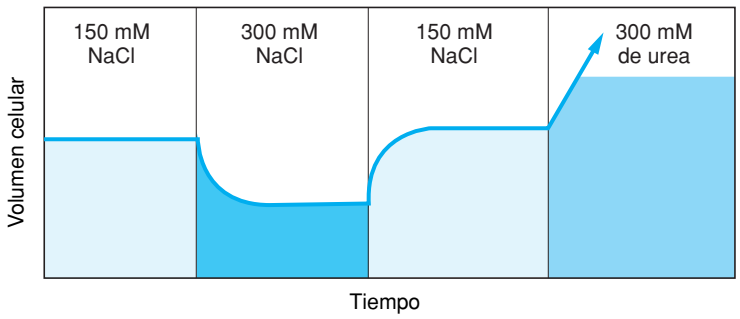


Figura 2–12. Las células se encogen en soluciones hipertónicas y se expanden en soluciones hipotónicas.

penetrar la membrana celular. La adición de un material permeable a una solución incrementa su osmolaridad, pero no su tonicidad. La adición de solutos más impermeables da lugar a una solución hipertónica; una solución 300-mM de NaCl es hipertónica y conducirá al encogimiento de las células.

Si se agrega un soluto moderadamente permeable a una solución isotónica (por ejemplo, 300-mM de urea más 150 mM de NaCl) las células se encogerán en forma transitoria y después recuperarán su tamaño original (fig. 2-13). La velocidad a la que se encogerán es proporcional a la permeabilidad de la membrana al agua; la velocidad a la que se recuperará el volumen es proporcional a la permeabilidad de la urea.

En algunos casos es conveniente considerar al coeficiente de reflexión como descripción de la permeabilidad de los solutos. El movimiento de agua a través de las paredes capilares depende de la diferencia de presión hidrostática o mecánica y de la diferencia de presión coloidosmótica debida a diferencias de concentración de proteínas en el plasma y en el fluido intersticial. Si la pared capilar es por completo impermeable a las proteínas, se dice que tiene un coeficiente de reflexión de 1.0, en tanto que si las paredes gotean, el coeficiente de reflexión disminuirá y las proteínas entrarán al espacio intersticial seguidas del agua.

El movimiento del agua en todo el cuerpo se relaciona con dos compartimientos, intracelular y extracelular. El compartimiento extracelular está formado por dos subcompartimientos, el líquido plasmático contenido en los vasos sanguíneos y el **líquido intersticial** que embebe al resto de las células. Las paredes capilares separan al plasma y al fluido intersticial; son muy permeables a numerosas moléculas pequeñas y a iones, pero poco permeables a las proteínas del plasma, impidiendo su paso al líquido intersticial. Todas las proteínas tienen carga negativa neta a pH sanguíneo. El equilibrio que surge entre una proteína impermeable y los iones libremente permeables se denomina **equilibrio de Gibbs-Donnan.** Este efecto produce pequeños gradientes de concentración (<3%) y un potencial pequeño (algunos mV, lumen negativo) a través de las paredes capilares. Para la mayor parte de los fines clínicos, esto puede pasarse por alto y las concentraciones de iones en el plasma, fáciles de medir, pueden considerarse como representativas del líquido extracelular en general.

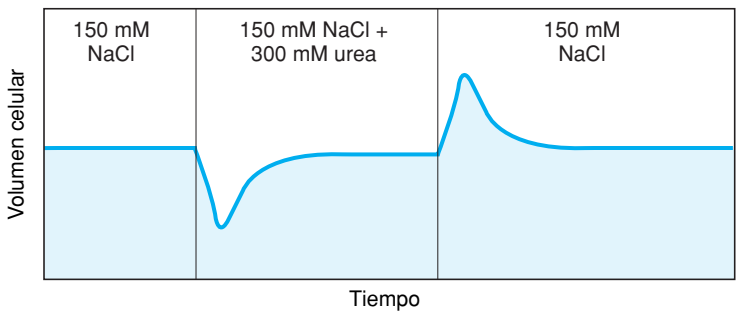


Figura 2–13. La adición de urea ocasiona encogimiento transitorio sin cambiar la tonicidad del estado constante.

Las proteínas plasmáticas son de importancia osmótica, ya que tienden a conservar el agua en los vasos sanguíneos. El balance entre la presión hidrostática y la **presión osmótica "coloidal",** conocida como **efecto de Starling,** regula el flujo de agua a través del endotelio capilar. El **edema** se debe a la pérdida de dicho balance.

Los volúmenes y la osmolaridad de los compartimientos del organismo pueden calcularse utilizando los cuatro principios siguientes: en cada compartimiento, el volumen multiplicado por la osmolaridad es igual al número de osmoles. El agua se desplazará entre los compartimientos para igualar la osmolaridad entre ellos. La cantidad total de agua y el número total de osmoles es la suma de las cantidades presentes en los compartimientos. Cualquier osmolito agregado permanecerá en el espacio extracelular; el agua agregada se distribuirá entre los compartimientos de acuerdo con los tres principios anteriores.

Por ejemplo, considérese a un estudiante de medicina de 70 kg de peso, con 16 L de líquido extracelular y 24 L de intracelular, para un total de 40 L. Si la osmolaridad de estos compartimientos es de 300 mosM, el compartimiento extracelular contendrá $16 \times 0.3 = 4.8$ osm, y el intracelular, 7.2 osm, para un total de 12 osm. Si este estudiante llegara a ingerir 1 L de agua de mar, con un osm de sales, sobre todo NaCl, el total de agua incrementaría a 41 L y el número total de osmoles a 13, de modo que la osmolaridad resultante sería de 13/41 = 317 mosM. El compartimiento extracelular tendrá 5.8 osm, y por tanto, el volumen resultante será de 5.8/0.317 = 18.3 L. El nuevo volumen intracelular será de 7.2/0.317 = 22.7 L. Nótese que el agua salió de las células para diluir el agua de mar.

Un cuerpo sano cuenta con mecanismos homeostáticos para restaurar el balance original. Los riñones excretarán una orina más concentrada, el estudiante experimentará polidipsia y tal vez ingerirá agua sin osmolitos.

La **hiponatriemia,** o baja concentración de sodio en la sangre, es una situación común en corredores de maratón, que pierden agua y sal debido a la transpiración, pero tienden a recuperar sólo agua, lo cual conduce a hipotonicidad sanguínea y hace que el agua abandone los vasos sanguíneos y se hinchen las células. Si esto sucediera en el cerebro, que se encuentra en una cavidad cerrada, podría provocar pérdida de la conciencia y hasta la muerte.

TRANSPORTE A TRAVÉS DE CÉLULAS EPITELIALES

Muchas capas de células epiteliales forman membranas funcionales entre dos soluciones y actúan de manera coordinada para transportar en forma selectiva solutos y agua a través de la capa. Esto se logra teniendo **uniones compactas** entre los costados de las células epiteliales, de modo que la lámina de células sea impermeable a sustancias que no puedan atravesar las membranas celulares e incorporando en forma apropiada bombas y canales selectivos en ambas superficies de la lámina. Los dos lados pueden tener diferentes nombres en epitelios diferentes. **La membrana apical** apunta hacia el lumen o hacia el exterior del cuerpo; se le conoce como **membrana luminal** o **mucosa,** o **de borde en cepillo,** dado el aspecto que le dan las microvellosidades. La **membrana basolateral,** dirigida hacia el interior del cuerpo, también se conoce como **membrana serosa** o **peritubular.**

La figura 2-14 muestra rutas para el transporte de sodio y glucosa a través de las capas celulares epiteliales. Las bombas de Na/K de la membrana basolateral mantienen el Na

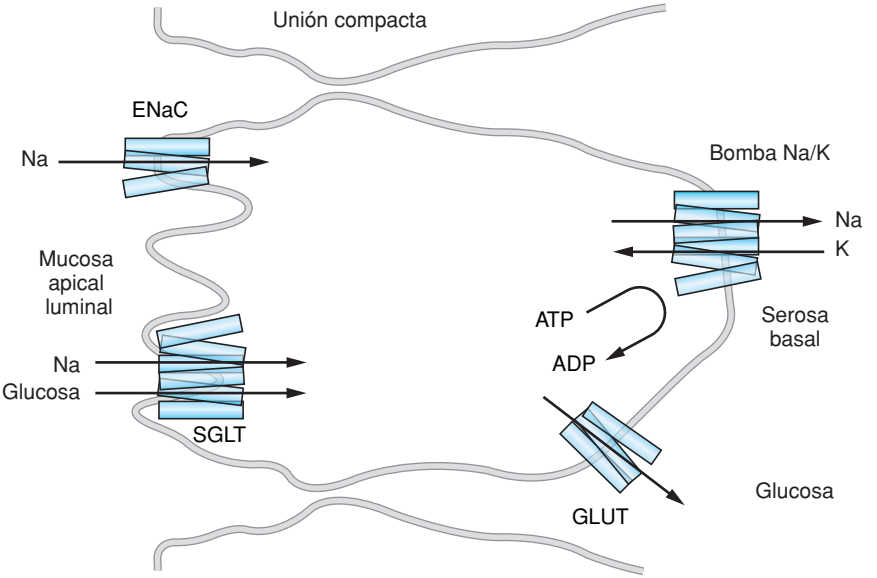


Figura 2–14. El sodio y la glucosa son transportados a través de las capas celulares epiteliales por medio de una combinación de bombas, canales y transportadores.

interno en concentraciones bajas desplazándolo hacia el fluido extracelular. El Na puede entrar a la célula moviéndose a favor de su gradiente de concentración a través de los canales ENaC localizados en la membrana apical y abandonarla por la bomba ubicada en el otro extremo. La glucosa puede ser introducida a la célula a través de la membrana apical en contra de su gradiente de concentración por medio del cotransportador sodio/glucosa (*sodium/glucose cotransporter*, SGLT) y más tarde desplazarse a favor de su gradiente de concentración por medio del uniportador de glucosa (*glucose uniporter*, GLUT) en la superficie basolateral.

Cuando los solutos son desplazados a través de las membranas epiteliales, el agua puede fluir osmóticamente "siguiendo" al soluto, efecto importante en el riñón, donde la retención de agua se logra por la retención de soluto. También es importante para la terapia de rehidratación, con la cual se combate la deshidratación producto de diarrea. Con la adición de glucosa y sal al agua que se ingerirá, se estimula el transporte glucosa, Na y agua hacia el interior de la célula, por medio del SGLT. La bomba Na/K y el transportador GLUT transportarán los solutos al interior del cuerpo, y el agua los seguirá.

El agua y los materiales solubles en agua pueden desplazarse a través del epitelio por **transcitosis** o **endocitosis mediada por receptores.** La superficie de la sustancia se cubre de vesículas merced a la **endocitosis** en una superficie y ya sea que se libere sin modificaciones en la otra superficie por **exocitosis,** o se descomponga en endosomas; los productos serán liberados por medio de transportadores. La transcitosis ocurre a través del endotelio capilar; la endocitosis mediada por receptores desempeña un papel importante en los riñones y el hígado.

CONCEPTOS CLAVE

1. *Una membrana superficial de bicapa lipídica con proteínas embebidas separa y conecta las células con el ambiente extracelular circundante.*
2. *Las moléculas lipídicas son anfipáticas, con grupos hidrófobos apuntando hacia el interior de la membrana y grupos hidrófilos apuntando hacia ambas interfases acuosas.*
3. *Las proteínas desempeñan varias funciones específicas al actuar como canales, transportadores, bombas, receptores o moléculas de adhesión celular.*
4. *Las proteínas son anfipáticas, por lo general con una o más hélices hidrófobas transmembrana.*
5. *Los canales de iones son proteínas de membrana con un poro que selecciona el tipo de iones que pasarán a través del canal, a favor de su gradiente electroquímico.*
6. *Los canales mecanosensitivos suelen ser selectivos ante los cationes y poseen diversas estructuras.*
7. *Los canales sensitivos al voltaje tienen una simetría cuádruple. Cada una de las partes cuenta con seis hélices transmembrana, de las cuales, una lleva múltiples aminoácidos con carga positiva.*
8. *Hay muchas familias diferentes de canales quimiosensitivos o regulados por ligandos que corresponden a los diferentes ligandos químicos.*
9. *Los canales intercelulares conectan el interior de una célula con el interior de otra célula adyacente mediante un pasaje acuoso que permite el desplazamiento de iones y otras moléculas pequeñas.*
10. *Las bombas transportan iones u otras moléculas en contra de su gradiente, a expensas de ATP.*
11. *Los transportadores trasladan algunos iones u otras moléculas en contra de su gradiente, a expensas de contar con otros iones que sean transportados a favor de su gradiente.*
12. *Los receptores acoplados a proteína G inician cascadas de proteína G intracelular controlados por activadores extracelulares.*
13. *Algunos materiales sencillamente se difunden a favor de sus gradientes de concentración a través de los lípidos de la membrana.*

14 *Muchas sustancias cuentan con mecanismos específicos de difusión facilitada que se caracterizan por cierta afinidad y una velocidad máxima de transporte.*

15 *La presión osmótica es proporcional a la osmolaridad o a la concentración total de todos los solutos.*

16 *La tonicidad describe la capacidad de una solución para evitar el encogimiento o la expansión de las células.*

17 *Las sustancias pueden ser transportadas a través de las capas de células epiteliales por combinaciones de bombas o transportadores situados en extremos opuestos de las células.*

PREGUNTAS DE ESTUDIO

2–1. ¿Cuáles son las propiedades que distinguen la difusión libre, la difusión facilitada, el transporte primario activo y el transporte secundario activo?

2–2. ¿Cómo se logra la selectividad de los canales de iones entre los diversos iones?

2–3. Calcule los cambios en el compartimiento intracelular y el extracelular para el estudiante descrito con anterioridad en el texto si ingiere 4 L de agua destilada, partiendo del estado de reposo. Repita el cálculo considerando que ingiriera un litro de bebida para deportistas de 300 mosM.

2–4. ¿Cuál es la función general de los canales de unión en brecha? ¿Cuál es la función general del portal de unión en brecha?

2–5. ¿Por qué existen tantas conexinas diferentes en un organismo?

LECTURAS SUGERIDAS

Boyd D, Schierle C, Beckwith J. How many membrane proteins are there? *Protein Sci* 1998;7:201–205.

Burnstock G. The past, present and future of purine nucleotides as signalling molecules. *Neuropharmacology* 1997;36:1127–1139.

Cabrera-Vera TM, Vanhauwe J, Thomas TO, et al. Insights into G protein structure, function, and regulation. *Endocr Rev* 2003;24:765–781.

Chang AB, Lin R, Keith Studley W, et al. Phylogeny as a guide to structure and function of membrane transport proteins. *Mol Membr Biol* 2004;21:171–181.

Fahy E, Subramaniam S, Brown HA, et al. A comprehensive classification system for lipids. *J Lipid Res* 2005;46:839–861.

Farfel Z, Bourne HR, Iiri T. The expanding spectrum of G protein diseases. N Engl J Med 1999;340:1012–1020.

Golub T, Wacha S, Caroni P. Spatial and temporal control of signaling through lipid rafts. *Curr Opin Neurobiol* 2004;14:542–550.

Kellenberger S, Schild L. Epithelial sodium channel/degenerin family of ion channels: A variety of functions for a shared structure. *Physiol Rev* 2002;82:735–767.

Simons K, Vaz WL. Model systems, lipid rafts, and cell membranes. *Annu Rev Biophys Biomol Struct* 2004;33:269–295.

Sobczak I, Lolkema JS. Structural and mechanistic diversity of secondary transporters. *Curr Opin Microbiol* 2005;8:161–167.

Soderlund T, Alakoskela JI, Pakkanen AL, Kinnunen PKJ. Comparison of the effects of surface tension and osmotic pressure on the interfacial hydration of a fluid phospholipid bilayer *Biophys J* 2003;85: 2333–2341.

Sukharev S, Corey DP. Mechanosensitive channels: Multiplicity of families and gating paradigms. *Sci STKE* 2004;2004(219):re4.

Toyoshima C, Inesi G. Structural basis of ion pumping by Ca^{2+}-ATPase of the sarcoplasmic reticulum. *Annu Rev Biochem* 2004;73:269–292.

Unwin N. The Croonian lecture 2000. Nicotinic acetylcholine receptor and the structural basis of fast synaptic transmission. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2000;355:1813–1829.

Vial C, Roberts JA, Evans RJ. Molecular properties of ATP-gated P2X receptor ion channels. *Trends Pharmacol Sci*. 2004;25:487–493.

Yamagata M, Sanes JR, Weiner JA. Synaptic adhesion molecules. *Curr Opin Cell Biol* 2003;15:621–632.

Canales y el control del potencial de membrana

3

OBJETIVOS

- *Describir cómo se miden los potenciales de membrana y proporcionar valores típicos para diferentes células.*
- *Analizar la relación entre la separación de carga a través de la membrana y el potencial de membrana.*
- *Enumerar las concentraciones aproximadas de los principales iones en el compartimiento intracelular y el extracelular.*
- *Describir los tres factores que controlan el desplazamiento de iones a través de la membrana.*
- *Determinar si un ion se desplazará hacia adentro o hacia fuera de las células considerando el potencial de membrana y el gradiente de concentración del ion.*
- *Describir cómo cambia el potencial de membrana cuando fluyen iones a través de las membranas celulares.*
- *Explicar las etapas de la generación de un potencial de Nernst.*
- *Explicar las etapas de la generación de un potencial de reposo de membrana.*
- *Analizar por qué el flujo de carga neto es 0 en estado de reposo, a pesar de la presencia de iones que atraviesan la membrana.*
- *Describir la función de la bomba Na/K en la generación del potencial de membrana.*
- *Definir el registro de canal individual y describir las corrientes que utilizan los canales individuales de K.*
- *Describir los dos tipos de difusión de información eléctrica en células nerviosas y musculares.*
- *Analizar por qué la membrana celular actúa como capacitor y las propiedades que transmite a las células nerviosas y musculares.*
- *Analizar la diferencia entre las constantes de longitud (espacio) y tiempo y su relación con la conducción nerviosa.*
- *Explicar el estado de equilibrio dinámico y las propiedades de cable transitorias de las células nerviosas y musculares.*

Todas las células vivas tienen diferente potencial eléctrico en sus membranas de superficie. Las células biológicas hacen las veces de baterías en miniatura, por lo que también se les conoce como baterías celulares. En estado de reposo, el interior de las células es

negativo respecto del exterior, con una diferencia aproximada de 0.01 a 0.1 V o 10 a 100 mV. Los gradientes de concentración de iones de la membrana son los abastecedores inmediatos de energía para crear y mantener el potencial de reposo necesario para la excitabilidad eléctrica de células nerviosas y musculares, la recepción sensorial, el procesamiento de datos del SNC y para auxiliar a la regulación de transferencia de iones a través de la membrana.

MEDICIÓN DE POTENCIALES DE MEMBRANA

En la figura 3-1 se ilustra la forma de calcular los potenciales de reposo. Se coloca un músculo en el fondo de un recipiente con solución salina isotónica de composición iónica similar a la sanguínea. Un **microelectrodo** de vidrio de punta fina, saturado con 3M de KCl, se pone sobre una de las células musculares. Un cable de plata clorada del microelectrodo se conecta a una de las terminales de un dispositivo medidor de voltaje, en este caso un osciloscopio que despliegue un trazo del voltaje respecto del tiempo. La otra terminal se conecta a otro cable de plata clorada, el cable de tierra, colocado en el recipiente. Cuando el microelectrodo está en la solución, se encuentra al mismo potencial que el cable de tierra y el osciloscopio mostrará 0 mV. Cuando el microelectrodo penetra unos micromilímetros la célula muscular, el trazo del osciloscopio salta en forma abrupta a –90mV y así se mantiene mientras no se mueva el microelectrodo, de lo contrario, volverá a 0 mV. La inserción de un segundo microelectrodo medirá el mismo potencial, con lo que se demuestra que el potencial no es creado por los electrodos.

Cuando el microelectrodo está dentro de la célula, el KCl está en contacto con el citoplasma que está en contacto con la membrana. El cable de tierra hace contacto con la solución externa, la cual está en contacto con la porción externa de la membrana. La diferencia de potencial está en la membrana, y se le conoce como potencial de membrana. El potencial de membrana específico de una célula en reposo, es decir, inactiva, también se conoce como potencial de reposo. El potencial de reposo es diferente para células diferentes: en las células de músculo esquelético y de músculo cardíaco es cercano a −90 mV, en tanto que el de las células sensoriales y las neuronas motoras es de −70 mV; el de las células de músculo liso de −60 mV más o menos, y el de los eritrocitos, de −10 mV.

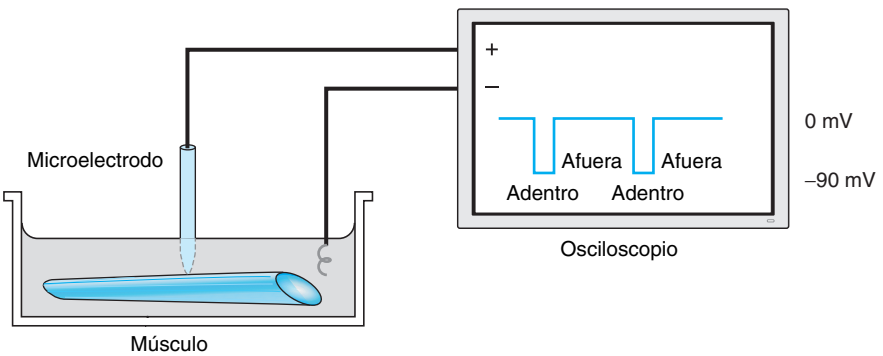


Figura 3–1. Los potenciales de membrana se calculan con microelectrodos saturados con soluciones electrolíticas.

SEPARACIÓN DE CARGA

El potencial de membrana en reposo es reflejo de la separación de las cargas de la membrana. La superficie interna posee un excedente de cargas negativas (más o menos 1 pmol/cm^2), mismo excedente de cargas positivas observado en la superficie externa (fig. 3-2). Las soluciones de ambos lados de la membrana contienen cerca de 150 mmol/L de iones y cationes (cuadro 3-1) con cargas positivas y negativas balanceadas a la perfección, excepto la capa que comprende el primer nm a partir de la superficie de la membrana. Los volúmenes de solución a ambos lados son eléctricamente neutros.

Las cargas opuestas excesivas experimentan una fuerza de atracción mutua, pero no entran en contacto porque no con facilidad salen de las soluciones acuosas y penetran la membrana lipídica grasa. Las cargas del interior de la membrana también experimentan esta fuerza, la cual tiende a atraer cargas positivas hacia el interior y a expulsar cargas negativas. El voltaje de la membrana es la medición eléctrica de este **potencial** o **fuerza electromotriz** necesaria para el movimiento de cargas que podrían estar dentro de la membrana.

El voltaje es directamente proporcional a la cantidad de carga que es separada. La relación entre carga separada y voltaje se conoce como **capacitancia** de membrana.

$$C = Q/V \qquad [3.1]$$

La carga eléctrica se mide en términos de **coulombs** (C); hay 96 484 C/mol de carga (**constante de Faraday**). La unidad de capacitancia es el faradio (F); un C/V equivale a 1 F. La capacitancia es la habilidad de acumular cargas separadas. Algunas computadoras pequeñas utilizan capacitores para almacenar la carga necesaria para permanecer activas por un corto tiempo y así desempeñar algunas funciones mínimas mientras se cambia la batería. La membrana acumula las cargas opuestas manteniéndolas separadas.

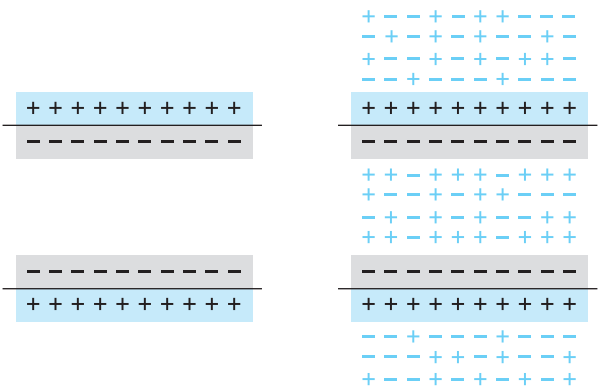


Figura 3–2. Separación de la carga. Izquierda: se observa una capa simple de cargas separadas por la membrana. Derecha: se agrega una representación de las cargas móviles en los volúmenes de solución.

Tabla 3–1. Concentraciones de algunos iones importantes a través de la membrana de células musculares[a]

Ion	Concentración extracelular	Concentración intracelular	E_{ion}
Cationes			
Na^+	145 mM	12 mM	+65 mV
K^+	4.5 mM	155 mM	−95 mV
Ca^+	2.5 mM	100 nM	+132 mV
Aniones			
Cl^-	132 mM	4 mM	−90 mV
A^-	−0 mM	155 mM	
HCO_3^-	22 mM	8 nM	−26 nV

[a] A^- representa a los aniones impermeables dentro de la célula, muchos de los cuales son polivalentes; todos juntos no aportan 155 mosm a la presión osmótica. Hay otros osmolitos sin carga dentro de la célula.

GENERACIÓN DEL POTENCIAL DE REPOSO

La membrana separa dos soluciones de composición iónica bastante diferente. La generación del potencial de reposo y de todos los cambios de potencial (como el potencial de acción y los potenciales sinápticos) depende de los gradientes de concentración de iones de la membrana celular. El cuadro 3-1 muestra algunos valores típicos para el músculo esquelético. Ambos lados son eléctricamente neutros, pues la suma de cargas positivas y la suma de cargas negativas son iguales. La concentración de Na y Cl de la solución exterior es hasta cierto punto alta y la concentración de K es modesta, mientras que en la solución interna, las concentraciones de Na y Cl son bajas y la concentración de K es alta, al igual que la de algunos aniones (A^-), como los grupos fosfato de proteínas o de ácidos nucleicos; los aminoácidos proteínicos son negativos.

Hay un gradiente de concentración interno para el Na y el Cl y un gradiente de concentración externo para el K. El gradiente del Na es cerca de 10 veces mayor, el del cloro, 30 veces y, el del K, cuarenta. En el cuadro 3-1 se indica un gradiente de concentración interna de Ca 25 000 veces mayor. En este cuadro se proporcionan los valores precisos para facilitar el cálculo de los ejemplos que vienen más adelante en este capítulo. En diferentes personas y músculos se observa una variación normal de los valores de Na, K y Cl cercanos al 10%. La concentración externa de Ca suele ser de 2.5 mM, pero la interna puede cambiar en forma exagerada con la actividad muscular, incrementándose más de 1 μM durante la contracción.

La membrana celular es permeable a todos los iones enumerados en el cuadro 3-1, excepto los A^-, los cuales se desplazan a través de la membrana por varios canales. La permeabilidad de la membrana a los iones es insignificante comparada con la del agua. De cualquier manera, es el control de esta permeabilidad iónica el que regula el potencial de membrana y los movimientos limitados (para estándares químicos) de los iones que cambian el potencial de membrana.

FACTORES QUE CONTROLAN LOS MOVIMIENTOS IÓNICOS

El movimiento de los iones es proporcional a la **fuerza de conducción** neta que actúa sobre ellos. La fuerza de conducción neta es el **gradiente electroquímico** o la diferencia entre la fuerza de conducción debida al gradiente de concentración y la fuerza proporcionada por el gradiente de voltaje o potencial de membrana. El desplazamiento de partículas cargadas crea una corriente eléctrica, I. La relación entre la corriente transportada por un ion específico, x, y la fuerza de conducción se puede expresar como

$$I_x = g_x(V - E_x) \qquad [3.2]$$

E_x representa la fuerza de conducción química del ion x expresada como un potencial eléctrico; este concepto se describirá en detalle más adelante. V es el potencial de membrana y $(V - E_x)$ es la fuerza de conducción sobre el ion x. La **conductancia de membrana** para el ion x es g_x. La conductancia de membrana total para el ion x es proporcional al número de canales, N, para dicho ion; la probabilidad de que un canal esté abierto, P_o; y la conductancia de un solo canal abierto, γ; o

$$g_x = NP_o\gamma \qquad [3.3]$$

La conductancia es proporcional a la permeabilidad de la membrana o a la facilidad con la cual los iones se mueven a través de ella, y a la concentración del ión o iones conductores. En ausencia de iones de Na, un canal de sodio puede ser permeable (si está abierto), pero no conducirá ninguna corriente.

El gradiente de voltaje atrae o repele a un ion porque está cargado. El gradiente de concentración es una fuerza conjugada; los iones tienden a moverse de una concentración alta a una concentración baja. Más iones contactarán a un canal abierto del lado de mayor concentración que del lado de menor concentración, por lo tanto, habrá un flujo a favor del gradiente de concentración en proporción con el gradiente.

Para determinar el flujo neto de un ion a través de la membrana es necesario conocer el gradiente de concentración, el gradiente de voltaje (potencial de membrana) y la conductancia para el ion. A menos que se conozcan los tres factores, es imposible predecir el flujo del ion. Las dos fuerzas ejercidas por el voltaje y por los gradientes de concentración pueden actuar sobre el ion en la misma dirección o en direcciones opuestas.

POTENCIAL DE EQUILIBRIO DE NERNST

Para un gradiente de concentración específico, es posible elegir un gradiente de voltaje que sea igual y opuesto, de tal manera que el término entre paréntesis de la ecuación [3.2] sea cero y no exista corriente neta. A esto se le llama **potencial de equilibrio electroquímico** o **potencial de Nernst,** determinado por

$$E_x = \frac{RT}{Fz} \ln_c \frac{C_o}{C_i} \qquad [3.4]$$

E_x representa el potencial de Nernst (o **potencial de equilibrio** o potencial de difusión) para el ion, C_o y C_i son las concentraciones del interior y el exterior de la célula,

z es la carga del ion o la valencia; R, la constante molar de los gases; T, la temperatura absoluta y F, la constante de Faraday. RT es la energía térmica del material a la temperatura T y RT/F, la energía expresada en unidades eléctricas. A temperatura ambiente, RT/F es cercana a 25 mV. La ecuación se simplifica de la siguiente forma

$$E_x = \frac{60\ \text{mV}}{z} \log_{10} \frac{C_o}{C_i} \qquad [3.5]$$

con

$$z = +1 \text{ para } Na^+ \text{ o } K^+, +2 \text{ para } Ca^{2+}, -1 \text{ para } Cl^-$$

etcétera.

El potencial de equilibrio para un ion es el potencial al cual el flujo neto es cero. En teoría se puede calcular utilizando la formula de la ecuación [3.5] sin conocer el potencial de membrana real. Es una alternativa para expresar el gradiente de concentración en términos eléctricos, con objeto de que el gradiente de concentración pueda ser comparado con el gradiente de voltaje.

Los potenciales de Nernst para los diferentes iones del cuadro 3-1 aparecen en la última columna. En la figura 3-3 se comparan tres de estos potenciales de equilibrio con un potencial de reposo de −90 mV.

El gradiente de concentración del cloro es interno; los iones de Cl tienden a moverse hacia el interior de la célula debido a que en el exterior la concentración es mayor. El potencial de reposo de −90 mV ejerce una fuerza hacia el exterior en los iones de cloro cargados en forma negativa. Estas dos fuerzas son opuestas y de la misma magnitud; esto es, $(V - E_{Cl}) = -90 - (-90) = 0$ mV, los iones de Cl se mantienen en equilibrio electroquímico.

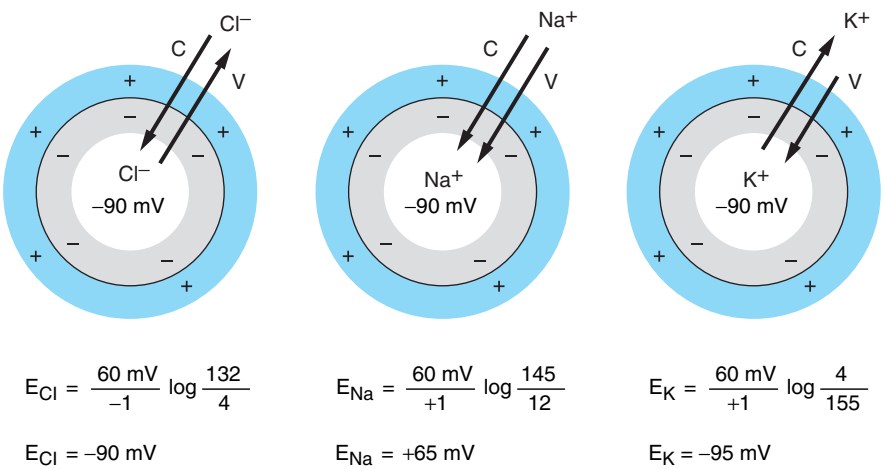


Figura 3–3. Fuerza de conducción sobre iones que cruzan la membrana, gradientes de voltaje y gradientes de concentración.

El gradiente de concentración para el Na también es hacia el interior, pero el potencial de membrana negativo ejerce una fuerza hacia el interior del ion de Na cargado en forma positiva. Ambas fuerzas conducen al Na hacia el interior, por lo tanto, sus iones están lejos del equilibrio, esto es, $(V-E_{Na}) = -90-(+65) = -155$ mV. Si la membrana fuera permeable al Na, entraría sin dificultad.

El gradiente de concentración del K es hacia el exterior, mientras que la fuerza del gradiente de voltaje, hacia el interior. La magnitud del gradiente de concentración es un poco mayor que la magnitud del gradiente de voltaje, esto es, $(V-E_k) = -90-(-95) = +5$ mV. Los iones de K no están en equilibrio y tienden a abandonar la célula.

El cloro es el único ion del cuadro 3-1 que está en equilibrio. Los iones de Cl están en equilibrio, o muy cerca de éste, en las células musculoesqueléticas, pero no en la mayor parte de las células nerviosas.

Generación del potencial de Nernst

El potencial de reposo tiene un valor específico debido a los gradientes de Na y K y a que la membrana en reposo es mucho más permeable al K que al Na. Esto se explica con mayor facilidad considerando a una membrana que separe el mismo gradiente y que sea permeable sólo a iones de K. Dicha membrana puede fabricarse reconstituyendo los canales biológicos de K en una bicapa lipídica artificial o utilizando un ionóforo de K, como la valinomicina, para crear una membrana lipídica permeable a K (fig. 3-4).

Cuando se vierten las soluciones en los compartimientos, el potencial de membrana es cero. Los iones de K^+ empezarán a desplazarse a favor de su gradiente de concentración y por lo tanto moverán cargas positivas del compartimiento B al compartimiento A, dejando un excedente de carga negativa en el lado B y un excedente de carga positiva en el A. Esta separación de cargas significa que se ha formado un potencial de membrana con un lado B negativo respecto del lado A (o, de manera equivalente, un lado A positivo respecto del lado B). Conforme el lado B se torna más negativo, el flujo neto subsecuente de K, en dirección de B a A, se reducirá, hasta que, a la larga, se haya separado suficiente carga, de tal manera que el flujo provocado por la atracción eléctrica creciente sea igual y opuesto al flujo resultante de la concentración de gradiente. En este punto se habrá alcanzado el equilibrio electroquímico y el potencial de membrana será igual al potencial de Nernst, en este ejemplo, −95 mV con un lado B negativo respecto del lado A, lo cual también podría expresarse considerando que el potencial de Nernst es +95 mV, con un lado A positivo respecto del lado B. Es una propiedad de la ecuación [3.5], ya que log A/B = −log B/A.

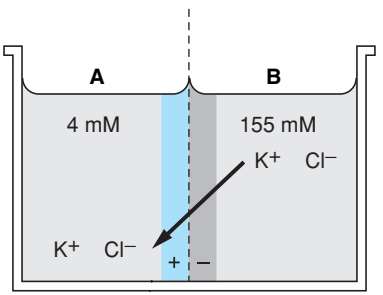


Figura 3–4. Flujo de K a favor de gradiente de concentración a través de una bicapa artificial permeable sólo a iones de K^+.

5 Obsérvese que se requiere de un flujo menor a 1 pmol/cm^2 de carga positiva para establecer el potencial de membrana. Las concentraciones de volumen de K en ambos lados de la membrana no han cambiado en forma significativa. Asimismo, el cambio de las concentraciones no es detectable mediante experimentos químicos normales.

Un modelo similar al de la figura 3-4 se utiliza en clínica para medir las concentraciones de K en la sangre u otras soluciones. El lado B se prepara con una concentración conocida y la concentración desconocida se coloca en el lado A. Una ez equilibrado el sistema, se mide el potencial entre ambos lados. Se utiliza la ecuación [3.4] para descifrar la concentración desconocida de K. El dispositivo para medir el pH es similar; se utiliza una membrana, por lo general un vidrio especial, que es permeable de manera selectiva a los iones de H^+. También hay electrodos para otros iones.

POTENCIAL DE REPOSO

El ejemplo descrito con anterioridad puede utilizarse para explicar el potencial de reposo de una célula muscular, considerando la situación que resultaría en caso de que el potencial de membrana se mantuviera en forma artificial en cero por medios electrónicos y más tarde fuera liberado. Dicha condición puede lograrse con el aparato de pinzamiento de voltaje que se describe en el capítulo 5. Para entender este proceso, es necesario conocer los gradientes de concentración mencionados en el cuadro 3-1 y también que la permeabilidad de la membrana al K es de 50 a 100 veces mayor que al Na.

Iniciando con un potencial de membrana de 0 mV, el K empezará a desplazarse hacia el exterior de la célula mientras el Na la penetra, ambos moviéndose a favor de sus gradientes de concentración. Sin embargo, la cantidad de K que se desplazará será mayor que la de Na, pues la permeabilidad al K es mucho mayor que al Na, de tal manera que una carga positiva neta se moverá hacia el exterior de la célula, convirtiendo el interior en negativo, respecto del exterior.

6 El potencial de membrana negativo resultante se opone al efluvio de iones de K e incrementa la afluencia de iones de Na. Esta tendencia continuará, y el potencial de membrana se tornará más y más negativo, hasta que por los canales de Na entren tres iones de Na, por cada dos iones de K que salgan por los canales de K. En este punto, se alcanzará un estado de equilibrio dinámico debido a que la bomba de Na/K saca tres iones de Na e introduce dos iones de K en cada ciclo consumidor de ATP. En el **equilibrio dinámico** no hay flujo neto, por lo tanto, el potencial de membrana se mantiene, siempre y cuando haya un abastecimiento adecuado de ATP (fig. 3-5).

Es importante darse cuenta de que el papel principal de la bomba es indirecto; su funcionamiento es crucial para mantener los gradientes, pero aporta sólo unos milivoltios en forma directa al potencial de membrana. Si este experimento se repitiera con la bomba bloqueada con **ouabaína** (glucósido cardíaco similar a los digitálicos) o por ausencia de ATP, el proceso inicial sería el mismo y continuaría hasta que la afluencia de Na fuera igual al efluvio de potasio. En este punto el potencial de membrana se detendría, tornándose más negativo, y mas tarde volvería en forma muy lenta a 0 mV, conforme cambiaran las concentraciones en ambos lados de la membrana, en un lapso de varias horas.

Utilizando las cifras del cuadro 3-1, es posible estimar la diferencia inmediata del potencial de membrana que puede atribuirse a la bomba activa. Cuando el potencial de

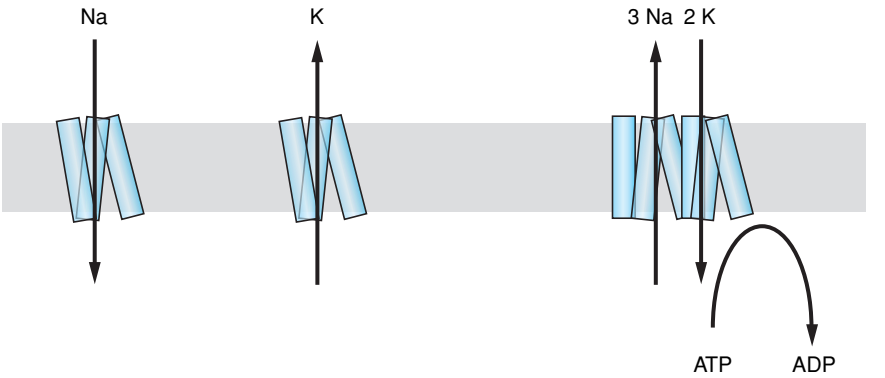


Figura 3–5. Flujo de iones a favor de gradiente de concentración a través de canales y transporte activo contra gradiente de concentración por medio de bombas.

membrana es de −90 mV, existe una fuerza de conducción neta de −5 mV en los iones de K. Si el potencial de membrana disminuye su negatividad 2.5 mV, o sea, a −87.5 mV, la fuerza de conducción sobre los iones de K se incrementará en 50%, de tal manera que saldrán tres iones de K, a diferencia de los dos que saldrían si el potencial fuera −90 mV. Habría una disminución de 2.5 mV en la fuerza de conducción de los iones de Na, menos del 2% de la fuerza de conducción de 155 mV, cambio insignificante de la afluencia del Na, y entrarían tres iones de Na por cada tres de K que salieran. Por lo tanto, cerca de 87.5 mV del potencial de reposo provienen de los gradientes y 2.5 mV adicionales provienen en forma directa de la bomba.

Si se conocen las concentraciones y las conductancias iónicas, el potencial de membrana puede calcularse con la ecuación [3.4], de modo de encontrar los potenciales de Nernst, y la [3.2] para calcular las corrientes. Cuando el potencial de membrana es constante, no hay corriente neta. Si la bomba está inactiva y la membrana sólo conduce Na y K, $I_{Na} = -I_K$ o $g_{Na}(V - E_{Na}) = -g_K(V - E_K)$, ecuación que puede ser despejada para calcular V.

$$V = (g_{Na}E_{Na} + g_KE_K)/(g_{Na} + g_K) \qquad [3.6]$$

El potencial de membrana es el promedio ponderado de los potenciales de equilibrio, medidos por sus respectivas conductancias. Si $g_K >> g_{Na}$, el potencial de membrana será cercano a E_K, pero si $g_{Na} >> g_K$ se acercará a E_{Na}; en caso de que sean iguales, se encontrará a la mitad del camino. Si la membrana es permeable sólo a estos dos iones y no hay fuentes externas de corriente eléctrica, el potencial de membrana siempre estará entre E_K y E_{Na}. Estos conceptos son muy útiles cuando las conductancias cambian, como se verá en los tres próximos capítulos.

Como la membrana en reposo es de preferencia permeable a potasio, el potencial de reposo es sensible a la concentración externa del mismo (fig. 3-6), de modo que si se incrementa, acercará a cero a dicho potencial o **despolarizará** la membrana. Se considera que la membrana en reposo está polarizada cuando su ambiente iónico es normal. Un cambio de potencial hacia lo positivo, hacia cero mV, es una despolarización, un

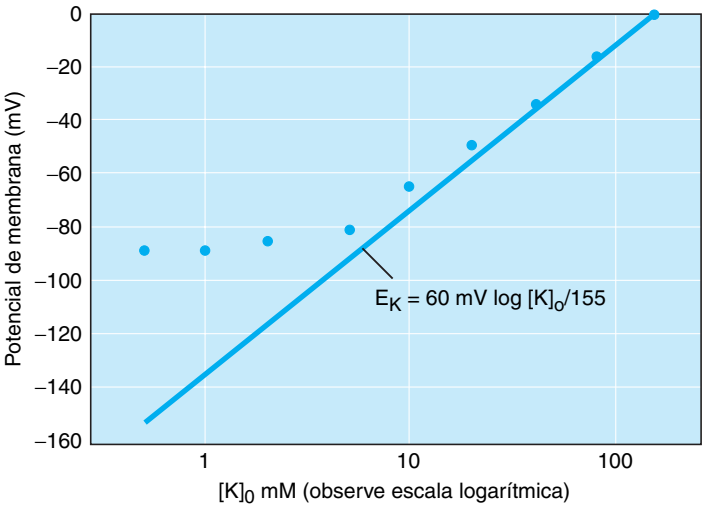


Figura 3–6. Potencial de membrana como función de la concentración externa de K. Nótese la escala de concentración logarítmica.

cambio en la dirección opuesta, negativizando aún más el potencial de membrana, es una **hiperpolarización.**

Las concentraciones elevadas de K_o despolarizan a las membranas debido a la reducción del gradiente, que acerca a cero el E_K, con lo cual se reduce la tendencia del K a abandonar el axón y se consigue el balance a un potencial menos negativo. Las concentraciones elevadas de K_o resultan peligrosas y son susceptibles de provocar condiciones que pueden ser letales, ya que las células excitables requieren de un potencial de reposo normal para ser estimuladas. Si los niveles de K en sangre se duplican, pueden poner en riesgo la función cardíaca.

Los canales K_{ir} sustentan el potencial de acción

Algunas células, sobre todo las de músculo cardíaco y de músculo esquelético, cuentan con canales K_{ir} que se mantienen abiertos en el potencial de reposo y se supone contribuyen de manera considerable a la conductancia de K en dicho estado. Se les denominó rectificadores internos al demostrarse mediante experimentos que la corriente que fluye hacia el interior a través de ellos cuando el potencial de membrana era hiperpolarizado más allá de E_K, era mayor que el efluvio de corriente observado cuando la membrana era despolarizada. Quizá sea un nombre desafortunado, ya que en condiciones normales las membranas nunca experimentan tal hiperpolarización. Los aspectos importantes del funcionamiento de estos canales son, que se abren para el flujo de K hacia el exterior cerca del potencial de reposo y que se tornan no conductores cuando la célula es despolarizada. La importancia de este bloqueo en el estado de despolarización se hará evidente en los potenciales de acción del músculo cardíaco, según se describe en el capítulo 5.

Los K_{ir} no son canales sensibles a voltaje. El bloqueo ocurre cuando el Mg^{2+} u otros cationes polivalentes del citoplasma intentan atravesarlos cuando están en estado de despolarización, se atoran y evitan que el K se desplace a través de ellos. Estudiados en

un ambiente sin cationes polivalentes, los canales conducirán de manera adecuada el potasio en ambas direcciones.

ECUACIÓN DE GOLDMAN-HODGKIN-KATZ

Si se tiene conocimiento de las permeabilidades y no de las conductancias, el teorema de Goldman-Hodgkin-Katz (GHK), o ecuación de campo constante, se utiliza con frecuencia para calcular el potencial de membrana.

$$V = 60\ mV \log_{10}\{(P_{Na}Na_o + P_KK_o + P_{Cl}Cl_i)/ (P_{Na}Na_i + P_KK_i + P_{Cl}Cl_o)\}+\text{contribución de la bomba} \qquad [3.7]$$

Como en la ecuación [3.6], la ecuación de GHK puede simplificarse a la ecuación de Nernst, siempre y cuando una de las permeabilidades sea mayor que cero. La ecuación de GHK ha permitido describir los resultados de los experimentos cuando algunas de las concentraciones son nulas, lo que hace que los potenciales de Nernst pierdan sentido en la ecuación [3.6].

La relación entre permeabilidad y conductancia puede ser adaptada a bases cuantitativas considerando una situación en que, una vez multiplicado el flujo químico por la constante de Faraday, el potencial de membrana sea cero, igualando las ecuaciones [3.2] y [3.6] para obtener la corriente eléctrica, por lo tanto

$$g_xE_x = P_xF\,\Delta C_x \qquad [3.8]$$

CAMBIOS DEL POTENCIAL DE MEMBRANA

El potencial de membrana cambiará si se inyecta corriente a la célula, ya sea mediante un microelectrodo en un proyecto de investigación o abriendo canales que permitan el flujo de iones a favor de su gradiente electroquímico. Cambiar el potencial de membrana lleva tiempo, no puede asumir un nuevo valor de manera instantánea. Muchas células nerviosas y musculares son bastante largas, algunas de las primeras llegan a medir más de un metro, en cuyo caso el efecto de una corriente localizada se difundirá en forma pasiva a partir del sitio de inyección, sin cambiar necesariamente el potencial de la célula completa. A estos efectos temporales y espaciales se les conoce como **propiedades de cable** porque también están presentes en los cables eléctricos. Estas propiedades pueden ser comprendidas considerando la capacitancia de la membrana, su resistencia, y la resistencia citoplásmica longitudinal entre diferentes segmentos de la célula.

La **difusión pasiva** debido a las propiedades de cable debe distinguirse de la **difusión activa** de los potenciales de acción. Los efectos pasivos ocurren sin que haya cambios en el número de canales abiertos. Si se inyecta suficiente corriente en un axón nervioso para despolarizarlo más allá del umbral, se producirá un potencial de acción que se propagará sin perder amplitud por toda la extensión de la célula. El potencial de acción se **regenera** conforme se propaga. Al desplazarse la onda de apertura de canales de Na, la energía resultante del gradiente de Na es suministrada a todo el axón. Por el contrario, una despolarización de menor escala o una hiperpolarización que no abra los canales de Na, se disipará sólo unos milímetros y disminuirá en forma progresiva al apartarse del estímulo.

La capacitancia de la membrana es la relación entre la carga separada y el potencial de membrana, ecuación [3.1]. La capacitancia se relaciona con la geometría de la membrana por

$$C = \frac{K\ \text{área}}{\text{grosor}} \qquad [3.9]$$

donde K es una constante que describe la composición del material de la membrana. Entre más extensa sea el área, mayor cantidad de carga se requerirá para cambiar el potencial. Asimismo, entre más delgada sea la membrana, mayor será la proximidad entre las cargas y un número mayor de ellas tendrá que movilizarse para cambiar el potencial. La capacitancia de una membrana típica es cercana a 1 $\mu F/cm^2$, valor que se utiliza con frecuencia para estimar el tamaño de una célula midiendo su capacitancia.

La resistencia de la membrana es el recíproco de su conductancia.

$$R_m = 1/g_m \qquad [3.10]$$

La resistencia longitudinal es proporcional a la longitud e inversamente proporcional al área transversal.

$$R_l = \frac{\text{longitud}\ \rho}{\text{área}} \qquad [3.11]$$

PROPIEDADES PASIVAS DE UNA CÉLULA REDONDA PEQUEÑA

Imagine una célula lo bastante pequeña como para que todo su interior tenga el mismo potencial; tendrá una capacitancia proporcional a su área y una resistencia finita a causa de la conductancia provista de sus canales abiertos. Considérense dos microelectrodos insertados en la célula, uno destinado a administrar corriente y el otro a medir el potencial de membrana (fig. 3-7A). El circuito equivalente, mostrado en la figura 3-7B, representa las propiedades eléctricas de esta célula.

Cuando se inyecta un pulso cuadrado de corriente a la célula, el voltaje cambia, como se indica en la figura 3-7C. La magnitud de la corriente es el número de coulombs de carga por segundo. Al inicio, todo este flujo de carga se administra a la capacitancia y el voltaje cambia de manera proporcional a la cantidad de carga administrada, pero cuando el voltaje cambia, la corriente que empezará a fluir por la resistencia de la membrana será proporcional al cambio de voltaje (ley de Ohm). A la larga, se alcanzará un nuevo estado de equilibrio dinámico en el cual la carga del capacitor y el potencial de membrana dejarán de cambiar y toda la carga que llegue después, fluirá a través de la resistencia. El potencial de equilibrio dinámico difiere del potencial original por $\Delta V = iR$.

Cuando se elimina el pulso, la capacitancia se descarga a través de la resistencia. El flujo por la resistencia disminuye de la misma manera que el voltaje, provocando la declinación exponencial en tiempo, o

$$\Delta V = iR \exp(-t/\tau)$$

La fase ascendente es la imagen en espejo, o

$$\Delta V = iR\,[1-\exp(-t/\tau)]$$

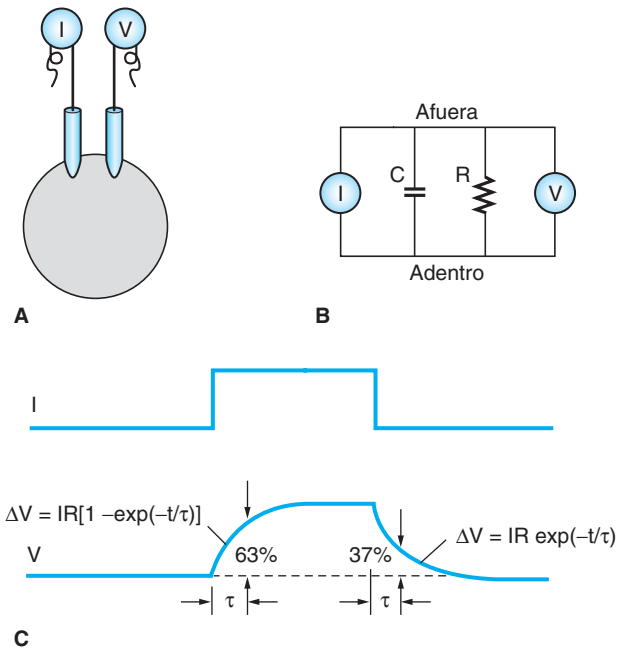


Figura 3–7. Célula esférica **(A),** su circuito equivalente **(B)** y la respuesta voltaica de la inyección de un pulso o corriente **(C)**.

9 τ es la **constante de tiempo** característica, o lapso necesario para que se descargue el cambio de voltaje a 1/e = 37% de su valor (o tiempo necesario para cargar a 63% de su valor final). Una membrana con mayor resistencia o mayor capacitancia tarda más en cargarse o descargarse; τ = RC. El rango de constantes de tiempo de numerosas células se encuentra entre 1 y 20 ms.

PROPIEDADES PASIVAS DE UNA CÉLULA CILÍNDRICA LARGA

En una célula extendida, la respuesta es una función tanto del tiempo como de la distancia del sitio de estimulación, lo cual se describe con más facilidad considerando una situación artificial en la cual el tiempo no influye. En la figura 3-8A se muestra una célula larga atravesada por cuatro microelectrodos, uno que suministra corriente y tres que miden el potencial de membrana a diferentes distancias. Cuando se administra una corriente constante lo bastante larga como para alcanzar un nuevo estado de equilibrio dinámico, el cambio en el potencial de membrana será mayor en el sitio de inyección de corriente y descenderá en forma exponencial en ambas direcciones del estímulo.

$$\Delta V = \Delta V_o \exp\left[-\frac{x}{\lambda}\right]$$

10 λ es la **constante de longitud** característica, es decir, la distancia necesaria para que el potencial disminuya hasta 37% de su valor en el sitio de la inyección, o sea, 14% del valor original a dos constantes de longitud y menos de 1% del

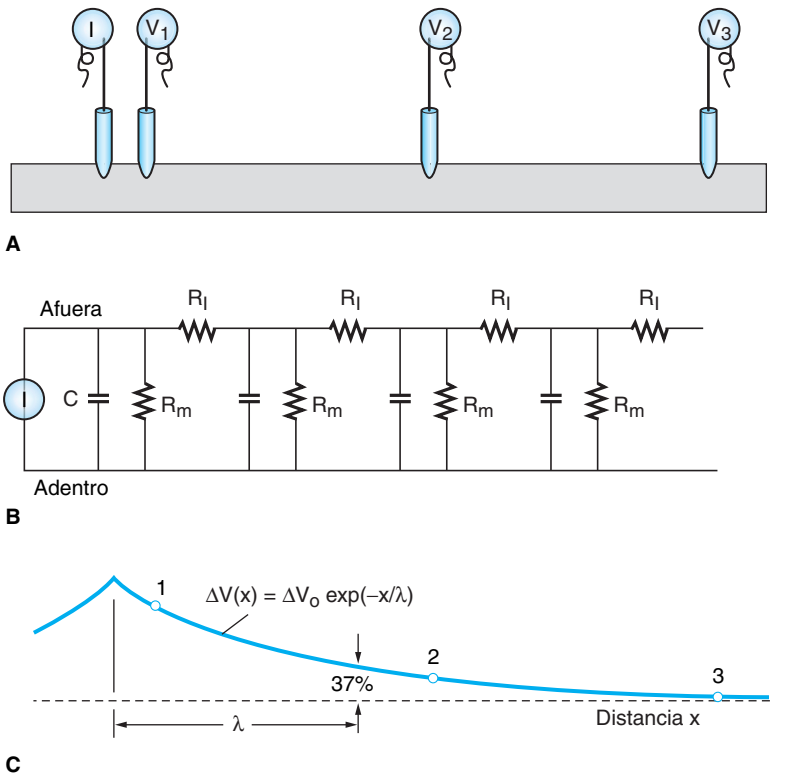


Figura 3–8. Célula larga **(A),** su circuito equivalente **(B)** y la distribución de su potencial de membrana en el estado de equilibrio dinámico en respuesta a una inyección estable de corriente **(C).**

valor original a cinco constantes de longitud. Las constantes de longitud para la mayor parte de las células nerviosas y musculares son de 0.1 a 2 mm. Una célula de 10 µm es aproximadamente isopotencial, pero una célula nerviosa de 150 cm de longitud requiere de un mecanismo de propagación activo para comunicar la actividad eléctrica de un extremo al otro.

El cambio de voltaje declina debido a que una parte de la corriente administrada se filtra fuera de la célula y, por tanto, no está disponible para despolarizar las regiones adyacentes. La cantidad de corriente que se filtra al exterior es proporcional al cambio de voltaje, de modo que la declinación es exponencial. La constante de longitud depende de la relación entre la resistencia de la membrana y la resistencia axoplásmica longitudinal: $\lambda = \sqrt{(r_m/r_l)}$.*

Si la resistencia de la membrana es más elevada, la membrana tendrá menos filtraciones, la constante de longitud será mayor y el potencial se disipará aún más. Si la resistencia

*La raíz cuadrada se puede calcular considerando que las unidades de r_l son ohms divididos entre centímetros y las unidades de r_m son ohms multiplicados por cm.

longitudinal es menor, como en el caso de axones de gran diámetro, la corriente fluirá con mayor facilidad a través del axón y la constante de longitud será más larga.

Conforme aumenta la distancia del sitio de inyección, la amplitud de la respuesta transitoria disminuye y el tiempo de elevación se hace más largo y más sigmoidal (fig. 3-9). Al inicio, gran parte de la carga que entra a la célula se transmite a la membrana adyacente a la fuente, sólo más tarde tendrá la disponibilidad suficiente para cargar la membrana distal. Cuando se cancela el pulso, todas las respuestas decaen a la misma velocidad. Las sinapsis se distribuyen a lo largo el árbol dendrítico a diferentes distancias del cuerpo celular. El efecto de la actividad celular será menor y llegará en forma menos abrupta a las sinapsis más distantes.

La dispersión pasiva desempeña un papel importante en la propagación del potencial de acción; constituye el mecanismo de conexión entre la región activa y la región adyacente en reposo. Los potenciales de acción se propagan con mayor velocidad por los axones con mayor diámetro debido a que su resistencia longitudinal es baja y sus constantes de longitud, largas.

Las células vinculadas por uniones intercelulares pueden operar en forma eléctrica como si fueran una sola célula. La mayor parte de las células cardíacas está conectada, y los potenciales de acción se propagan de una célula a otra por la dispersión pasiva de la despolarización, mediada por las uniones intercelulares. Incluso hay uniones intercelulares entre algunas neuronas del SNC.

Para comprender mejor estos conceptos, sería útil considerar una analogía hidráulica de estos fenómenos eléctricos. El voltaje eléctrico es análogo a la presión del agua y la corriente eléctrica al flujo de la solución. La célula larga es similar a una manguera perforada, con menor resistencia de membrana a consecuencia de una filtración mayor; la resistencia longitudinal menor corresponde a un diámetro de manguera mayor.

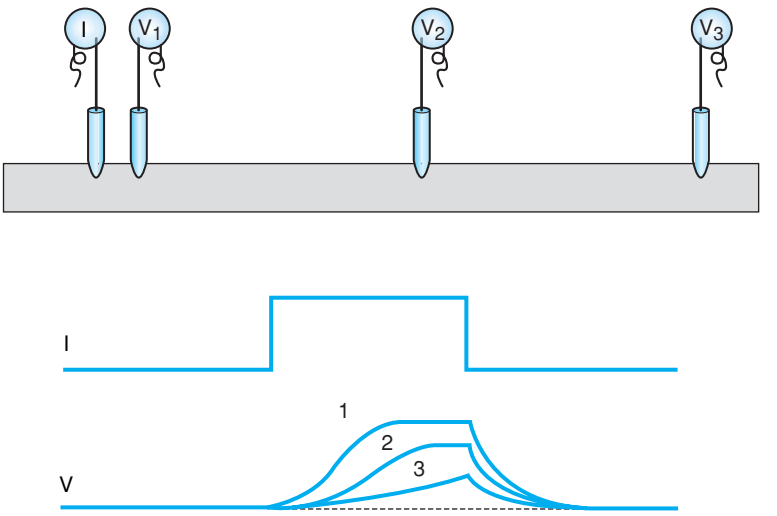


Figura 3–9. Respuestas al voltaje transitorio a tres diferentes distancias del sitio de inyección de un pulso o corriente.

CONCEPTOS CLAVE

1. *Un potencial eléctrico de membrana es directamente proporcional a la separación entre cargas positivas y negativas en la membrana celular. La relación entre la carga separada y el voltaje es la capacitancia de membrana.*
2. *Las membranas celulares separan soluciones con composiciones iónicas muy diferentes.*
3. *El desplazamiento de los iones es directamente proporcional a la fuerza neta de conducción ejercida en ellos. La fuerza neta de conducción es el gradiente electroquímico, o la diferencia entre el efecto del potencial de membrana y el efecto del gradiente químico.*
4. *El efecto del gradiente electroquímico se puede expresar por medio del potencial de equilibrio de Nernst.*
5. *Sólo un pequeño número de iones debe ser separado para producir el potencial de membrana. Es insignificante comparado con las concentraciones disponibles en ambos lados.*
6. *El potencial de membrana en reposo es un estado de equilibrio dinámico en el cual los iones se desplazan a favor de su gradiente electroquímico por los canales, y un número igual de iones es bombeado en contra de su gradiente electroquímico a expensas de ATP.*
7. *La ecuación de Goldman-Hodgkin-Katz puede ser utilizada para calcular el potencial de membrana, siempre y cuando se conozcan las concentraciones y las permeabilidades de los diferentes iones.*
8. *Cuando fluye corriente a través de la membrana, los cambios de espacio y tiempo de su potencial se rigen por las "propiedades de cable".*
9. *Cuando se inyecta un paso de corriente a una célula, el tiempo que requiere el potencial para alcanzar el 63% de su valor final es igual al producto de la resistencia de la membrana multiplicado por la capacitancia de la membrana.*
10. *Cuando se inyecta una corriente estable a una célula larga, el cambio de potencial decae exponencialmente con la distancia, disminuyendo 63% en una longitud igual a la raíz cuadrada de la relación entre la resistencia de la membrana y la resistencia longitudinal axoplásmica.*

PREGUNTAS DE ESTUDIO

3–1. ¿Cuál es la relación entre los flujos de iones y la corriente eléctrica?

3–2. ¿Cómo se genera el potencial de reposo?

3–3. ¿Cuál es el cambio del potencial de reposo considerando cada uno de los siguientes cambios en la concentración de iones? En cada caso también hay un cambio de concentración de un ion contrario impermeable para mantener la neutralidad de la solución.

a. incremento de 40 mM de Na^+_o
b. incremento de 10 mM de K^+_i
c. incremento de 10 mM de K^+_o
d. incremento de 100 mM de A^-_i
e. disminución de 50 mM de Na^+_o

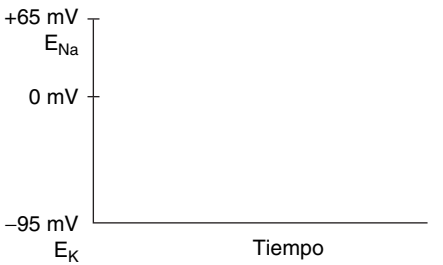
3–4. ¿Cuál es el efecto del envenenamiento por ouabaína en el potencial de reposo?

3–5. Para un conjunto de concentraciones de iones (mM) como el que se muestra a continuación,

	Dentro	Fuera
Na	12	145
K	155	4.5
Cl	4	132
Anión	155	
Ca		2.5

Calcule el potencial de membrana de $g_K = 200\ g_{Na}$, gNa = 50 g_K y gNa = g_K

3–6. Reproduzca ejes similares al que aparece a continuación. En sus ejes, trace los cambios del potencial de membrana de la secuencia: $g_K >> g_{Na}$, $g_{Na} >> g_K$, $g_K >> >> g_{Na}$, $g_K >> g_{Na}$.,



Potenciales sensoriales generadores

4

OBJETIVOS

- *Mencionar ocho sensaciones y los nombres de las células receptoras sensoriales especializadas generadoras.*
- *Describir la adaptación sensorial en estos receptores.*
- *Trazar un dibujo esquemático de (a) un corpúsculo de Pacini y su célula ganglionar sensorial (incluido el cuerpo celular y el proceso central); (b) una célula pilosa coclear con sus sinapsis, y (c) un fotorreceptor con sus sinapsis.*
- *Enumerar tres o más diferencias entre los canales de iones que sustentan los potenciales de acción, los potenciales de reposo y los potenciales del receptor.*

Los animales han desarrollado una amplia variedad de órganos sensoriales susceptible de vigilar sustancias químicas, luces, sonidos y otros eventos mecánicos del ambiente interno y externo. Las células o porciones de células que dan el primer paso de la transducción sensorial convierten la luz, la energía mecánica o las condiciones químicas específicas en un cambio del potencial de membrana llamado **potencial del receptor** o **potencial generador sensorial.** En células sensoriales pequeñas, este potencial generador controla en forma directa el proceso de liberación sináptica descrito en el capítulo seis. En células más largas, el potencial generador iniciará un potencial de acción que se propagará hasta una terminal presináptica distante y más tarde desencadenará el proceso de liberación.

Cada célula sensorial cuenta con un estímulo apropiado, llamado **estímulo adecuado.** El SNC interpreta las señales provenientes de esta célula en función de su estímulo adecuado. En el ojo, el estímulo adecuado que corresponde a los fotorreceptores es la luz visible. Si se aplica al ojo de una persona un choque eléctrico o la suficiente presión, el individuo observará destellos de luz, incluso si la habitación está oscura.

Cada célula cuenta con un **campo receptivo,** que es la región espacial del estímulo que evoca una respuesta en dicha célula. El campo receptivo de un fotorreceptor de la retina es una ubicación particular del espacio visual frente al ojo y un rango de colores a los cuales dicho receptor es sensible. El campo receptivo de un nervio somatosensorial cutáneo es el área de piel que suscita una respuesta. El campo receptivo para una neurona olfatoria es el rango de sustancias químicas que detecta. Las células del SNC relacionadas con la información sensorial también cuentan con campos receptivos. Hay

células destinadas a procesar la información sensorial proveniente de los pies y células diferentes para procesar la información de las manos. La información entrante llega en forma de **"líneas etiquetadas";** los procesadores del SNC reconocen su procedencia. Diversas locaciones del cerebro poseen campos receptores, incluida la misma ubicación en el espacio visual. Los campos receptivos de estas células de alto rango son más complejos, ya que el procesamiento de la señal ha ocurrido comparando la señal de salida de una célula de bajo rango con la señal de salida de otras.

2 La **transducción** mecanosensorial es directa, a través de los canales mecanosensitivos de la membrana. En condiciones normales, la célula sensorial cuenta con moléculas o estructuras para encauzar la energía mecánica o filtrar los disturbios mecánicos no deseados, y podría haber un órgano complejo, como el que integran el oído externo, el medio y el interno, para conferir la energía mecánica necesaria a la célula apropiada. Por último, se abre un canal de cationes hasta cierto punto inespecíficos por el que se desplazan iones tanto de Na como de K, a favor de sus gradientes de concentración. Los receptores mecánicos cutáneos, como los **corpúsculos de Pacini,** que se describen más adelante, cuentan con una gran fuerza de conducción sobre los iones de Na, cuyo desplazamiento, superior al de los iones de K, provoca despolarización de la célula. El número de canales mecanosensitivos que se abren es proporcional al área de membrana estirada por el estímulo. Un estímulo mayor abrirá más canales y producirá una despolarización mayor (fig. 4-1), y si ésta es suficientemente larga, se iniciarán los potenciales de acción que se propagarán hacia el SNC.

La situación es más compleja en el oído porque las **células pilosas sensoriales** (así llamadas por la apariencia pilosa de los cilios modificados de su superficie apical) forman parte de un epitelio que separa dos soluciones diferentes. No obstante, los disturbios mecánicos de estas células, merced al sonido apropiado, estimulan la afluencia de corriente a través de los canales mecanosensitivos y despolarizan la célula. Las células pilosas sensoriales son cortas y hacen sinapsis con células nerviosas auditivas en el oído. Estas células no desarrollan potenciales de acción porque son cortas respecto de su constante de longitud, razón por la cual dependen de la difusión pasiva para abrir los canales Ca_V para liberar transmisores.

3 Una parte de la sensación química del gusto es mediada en forma directa por canales quimiosensitivos, como los receptores del glutamato para el sabor **umami** (el sabor característico del glutamato); estos canales son hasta cierto punto no selectivos a cationes y despolarizan a las células. Otras sustancias utilizan canales de manera aún más directa; el desplazamiento del sodio por los canales epiteliales de

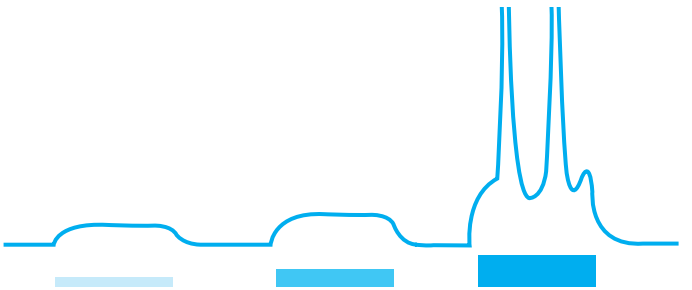


Figura 4–1. Cambios que se presentan en el potencial de membrana de una terminal nerviosa mecanosensitiva en función de estímulos de tres amplitudes diferentes.

Na (*epithelial Na channel*, ENaC) despolariza a las células para proporcionar la sensación de sabor salado. Los olores se detectan por medio de los receptores acoplados a proteína G (*G protein-coupled receptors*, GPCR), cuyas proteínas G activan la adenilil ciclasa, elevando así los niveles de adenosinmonofosfato cíclico (*cyclic adenosine monophosphate*, cAMP). El cAMP abre un canal inespecífico de cationes **de compuerta de nucleótidos cíclicos** (*cyclic nucleotide-gated*, CNG) que despolariza la célula. Los canales CNG son tetrámeros con seis segmentos TM; en su estructura son similares a los canales de K_V, pero sin la selectividad específica por iones de K y la sensibilidad a voltaje.

La transducción de la luz también implica canales GPCR con siete segmentos TM, rodopsina en los bastones y tres diferentes opsinas en los conos sintonizados para longitudes de onda cortas, medianas y largas (o azul, verde y rojo). El cromatóforo que absorbe la luz es el retineno$_1$ en configuración 11-cis (MW 284). La absorción de un fotón desencadena la transformación del retineno al isómero trans completo, el cual provoca un cambio de conformación en la proteína opsina e informa a la proteína G de que ha ocurrido un evento (fig. 4-2). La proteína G se llama transducina, y fue la primera proteína G en ser identificada y se le dio nombre antes de que la familia fuera bien conocida. La transducina activa a la fosfodiesterasa, la cual hidroliza al guanosinmonofosfato cíclico (*cyclic guanosine monophosphate*, cGMP). En la oscuridad hay un canal CNG abierto por el que se introduce corriente, el cual se cierra cuando disminuyen los niveles de cGMP; si hay luz, la corriente oscura decrece y la célula se hiperpolariza. Hay una amplificación a lo largo de esta ruta química, de

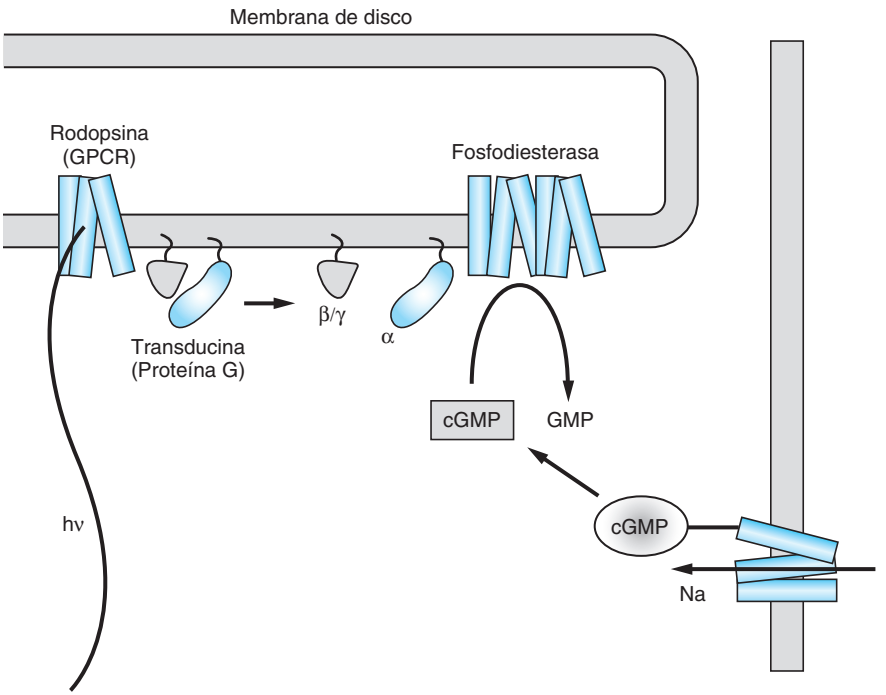


Figura 4–2. Procesos que vinculan la absorción de la luz por la rodopsina y el cierre de los canales de compuerta de nucleótidos cíclicos.

manera que un fotón provoca el cierre de muchos canales CNG. La hiperpolarización reduce el efluvio estable de las vesículas sinápticas que transmiten el mensaje a la próxima célula en la ruta hacia el cerebro.

La sensación desagradable de alta temperatura de la piel se ha relacionado en forma directa con la activación de un canal llamado VR1, por receptor vainilloide, también conocido como receptor de capsaicina debido a que también puede ser activado por el vanilloide capsaicina, principal ingrediente de los chiles. El canal VR1 es un miembro de la familia de los canales de receptores de potenciales transitorios (*transient receptor potentials*, TRP); está formado por seis segmentos TM y es permeable a cationes. Cuando se eleva la temperatura a más de 42°C (106.7°F), que numerosos observadores humanos consideran como dolorosamente caliente, se abre este canal, se despolariza la terminal sensorial y se inicia una secuencia de potenciales de acción. Otros miembros de la familia TRP han sido relacionados con la sensación de temperatura, aunque no todos con dolor.

El estudio filosófico del dolor tiene una larga historia. Se han identificado algunos nociceptores específicos, pero muchos otros receptores podrían relacionarse con el dolor. Concentraciones elevadas de K^+ proveniente de células dañadas o del corte directo de una célula nerviosa pueden inducir potenciales de acción que podrían interpretarse como dolor. Los canales de iones sensibles a los ácidos (*acid-sensing ion channels*, ASIC) de la familia de los ENaC responden a la liberación de ácido láctico en el corazón y despolarizan los nervios que forman la ruta sensoria para la experiencia dolorosa de una angina. Los canales receptores P_2X_3, los cuales pueden ser activados por el adenosintrifosfato (*adenosine triphosphate*, ATP) liberado por células dañadas, han sido asociados con el dolor ocasionado por la distensión de la vejiga; los canales receptores P_2X_4 se han relacionado con dolor neuropático generado en el sistema nervioso sin estímulos externos evidentes.

ADAPTACIÓN SENSORIAL

A excepción del dolor, todos los sentidos son adaptables. Siempre y cuando el estímulo se mantenga, la respuesta disminuirá con el tiempo. El corpúsculo de Pacini se adapta de manera rápida y responde al inicio a estímulos sostenidos con sólo uno o dos potenciales (fig. 4-3). Cuando desaparece el estímulo, existe una respuesta desencadenante y se inicia otro potencial de acción. La mayor parte de esta adaptación ocurre en la cápsula de células accesorias con aspecto de cebolla que rodean a la terminal nerviosa. Cuando un costado de la cápsula se distorsiona por el estímulo, la deformación se transfiere a la terminal nerviosa y el nervio se despolariza. Más tarde, la cápsula se arquea por los lados, disminuyen las fuerzas ejercidas sobre el nervio y se interrumpe así el estímulo, de modo que la cápsula recupera su forma original y empuja de manera transitoria los flancos del nervio durante el proceso. El corpúsculo de Pacini está sintonizado para proveer la máxima información sobre estímulos vibratorios e ignorar la presión mantenida.

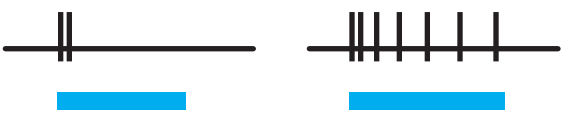


Figura 4–3. Adaptación sensorial rápida y lenta.

Los órganos del huso muscular son estructuras sensoriales incrustadas en los músculos esqueléticos, las cuales proporcionan al SNC información referente a la longitud del músculo (ver fig. 1-3). Los husos musculares se adaptan con rapidez a cambios de longitud, pero siguen emitiendo señales con un estímulo sostenido. El rango de emisión de señales decrece con lentitud durante el estímulo, ya que los husos musculares se adaptan en forma paulatina (fig. 4-3).

El sistema nervioso favorece la recepción de cambios ambientales, no obstante, es susceptible de prestar más atención a cualquier cambio reduciendo los mensajes que indican la presencia de un estímulo. La adaptación ocurre en numerosos niveles, del tejido accesorio anterior al receptor de potencial, el receptor de potencial mismo, el mecanismo codificador que inicia los potenciales de acción y numerosas sinapsis superiores en las cuales el mensaje entrante se integra con otras señales. La adaptación a la luz se debe a la contracción de las pupilas, a fotoblanqueamiento de los pigmentos y a retroalimentación que regula los pasos de la cascada bioquímica.

Muchos sentidos cuentan con alguna forma de **control eferente.** El sistema nervioso simpático puede liberar norepinefrina en el corpúsculo de Pacini, que incrementará su sensibilidad a estímulos mecánicos. Los órganos de huso muscular poseen nervios eferentes (nervios motores γ) que establecen el rango de longitudes a las cuales el nervio sensorio es más sensible. Hay células pilosas motoras en el oído que amplifican en forma selectiva la sensibilidad de las células pilosas a sonidos específicos. En el ojo hay muchos controles para asegurar que el objeto de interés sea enfocado de manera adecuada en una porción apropiada de la retina, a pesar de los cambios espaciales de la posición de la cabeza.

CONCEPTOS CLAVE

1. *A cada célula sensorial le corresponde un estímulo adecuado.*
2. *El tacto, la audición y otras sensaciones mecánicas se deben a los canales mecanosensitivos.*
3. *El gusto es mediado por canales quimiosensitivos y el olfato por los receptores acoplados a proteína G y los canales de compuerta de nucleótidos cíclicos.*
4. *La visión es mediada también por los receptores acoplados a proteína G, por ejemplo, rodopsina, y los canales CNG.*
5. *El dolor es mediado por los canales de iones sensibles al ácido y por los canales activados por purinas.*
6. *Todos los sentidos son adaptables, excepto el dolor.*

PREGUNTAS DE ESTUDIO

4–1. ¿Qué es un estímulo adecuado?

4–2. ¿Qué es un campo receptivo?

4–3. ¿Qué es la transducción sensorial?

4–4. ¿Los receptores de potencial están permanentemente despolarizando (o la corriente del receptor es siempre hacia el interior)?

4–5. ¿Qué es la adaptación sensorial y cómo y dónde se produce?

4–6. ¿Qué es una línea etiquetada?

LECTURAS SUGERIDAS

Lledo PM, Gheusi G, Vincent JD. Information processing in the mammalian olfactory system. *Physiol Rev* 2005;85:281–317.

Macefield VG. Physiological characteristics of low-threshold mechanoreceptors in joints, muscle and skin in human subjects. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2005;32:135–144.

Matulef K, Zagotta WN. Cyclic nucleotide-gated ion channels. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2003;19:23–44.

McCleskey EW, Gold MS. Ion channels of nociception. *Annu Rev Physio*. 1999;61:835–856.

Nicolson T. Fishing for key players in mechanotransduction. *Trends Neurosci* 2005;28:140–144.

Tominaga M, Caterina MJ. Thermosensation and pain. *J Neurobiol* 2004;61:3–12.

Potenciales de acción 5

OBJETIVOS

- *Describir la activación de los potenciales de acción.*
- *Explicar la propagación de los potenciales de acción.*
- *Describir las corrientes de membrana implícitas en los potenciales de acción.*
- *Describir la actividad de los canales al producir potenciales de acción.*
- *Explicar las bases membranales del umbral del potencial de acción y del período refractario.*
- *Explicar la acción del calcio en los potenciales de acción, los anestésicos locales y las neurotoxinas.*
- *Describir la relación entre la actividad de los canales y la contracción del músculo cardíaco.*
- *Describir las bases membranales de los marcapasos cardíacos intrínsecos.*
- *Describir los efectos de la acetilcolina y de la NE en los potenciales de acción cardíacos.*

FUNCIÓN DE LOS CANALES DE SODIO SENSIBLES A VOLTAJE

Los potenciales de acción son cambios del potencial de membrana que se propagan por la superficie de células excitables; los que mejor se conocen son los de las células nerviosas y las musculares, pero los hay también en otras células, incluidos óvulos asociados con la fertilización y las células vegetales. A diferencia de otros cambios del potencial de membrana, los potenciales de acción se caracterizan por ser "todo o nada"; tienen un umbral de excitación y duración estereotipados. Justo después de un potencial de acción, la célula excitable entra en un período refractario durante el cual es bastante difícil, si no es que imposible, producir un segundo potencial de acción.

Como la mayor parte de los cambios del potencial de membrana, los potenciales de acción son resultado de cambios de permeabilidad en la membrana mediados por la activación de canales o proteínas incrustados en la bicapa lipídica de la membrana, los cuales facilitan el transporte pasivo de iones específicos a favor de sus gradientes electroquímicos. Un potencial de acción representa un cambio en el potencial de membrana, del potencial de reposo cercano a −70 mV (el espacio intracelular posee carga negativa) a +30 mV, y después de vuelta al potencial de reposo. Su duración en los nervios y en los músculos esqueléticos es del orden de 1 ms. En células musculares ventriculares su

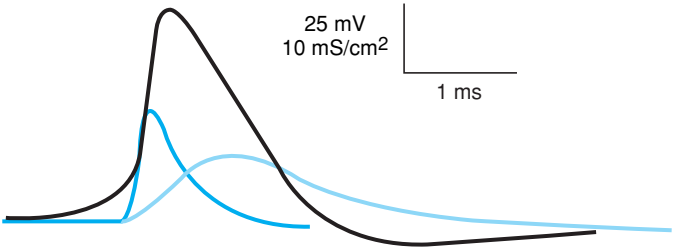


Figura 5–1. Potencial de acción y cambios fundamentales del Na y el K en la conductancia de la membrana.

duración es de varios cientos de milisegundos. En células nerviosas y musculoesqueléticas, los cambios fundamentales de permeabilidad son un incremento transitorio de la permeabilidad al Na, seguido, después de una demora, de un incremento en la permeabilidad al K, provocado, respectivamente, por la activación de los canales de sodio y potasio (fig. 5-1). Los potenciales de acción cardíacos son más complejos y también implican la activación de canales de Ca.

Los potenciales de acción cardíacos son de carácter "todo o nada" y se propagan porque los canales de Na son sensibles al voltaje. La despolarización, es decir, la reducción del potencial de membrana de −70 mV a cero mV, induce un cambio conformacional en la proteína del canal de Na en un lapso de varios cientos de milisegundos, ocasionando un incremento en la permeabilidad a los iones de Na, que se desplazan al interior de la célula a través de estos canales abiertos, llevando consigo carga positiva, de modo que la célula se despolariza y se abren más canales de Na (fig. 5-2).

Este ciclo de retroalimentación positiva persiste hasta que todos los canales de Na han sido abiertos. *In vivo*, una vez iniciado el ciclo, continúa hasta terminar. La despolarización se difunde en forma pasiva a las regiones adyacentes de la membrana y activa los canales de sodio cercanos. Esta onda de cambio molecular conformacional y de actividad eléctrica se propaga por toda la extensión o superficie de la célula a velocidades

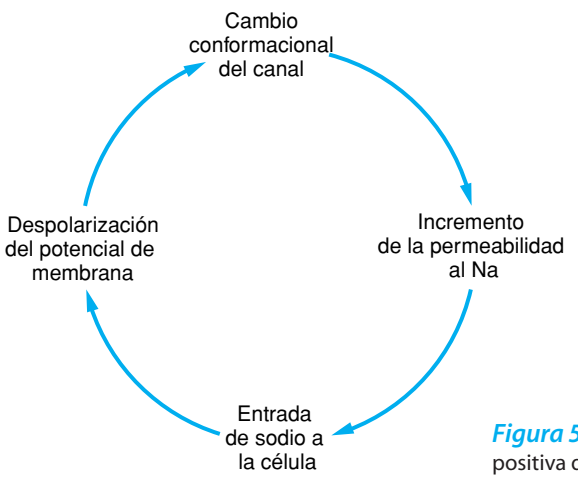

Cambio conformacional del canal
Incremento de la permeabilidad al Na
Entrada de sodio a la célula
Despolarización del potencial de membrana

Figura 5–2. Ciclo de retroalimentación positiva del potencial de acción.

de hasta 120 m/s. La energía potencial acumulada en el gradiente de concentración de Na es utilizada en forma secuencial a lo largo del trayecto de propagación. La velocidad de conducción depende del rango de cambio molecular y las propiedades eléctricas de la célula que controlan la difusión de los cambios de potencial (propiedades de cable).

Alrededor de 1 ms después, los canales de Na son sometidos a un segundo cambio conformacional y desactivados. En este tercer cambio de conformación están cerrados y el Na no puede desplazarse por ellos; además, no podrán abrirse de nuevo hasta que la membrana sea repolarizada y vuelva al potencial de reposo por algunos milisegundos y se recupere de la desactivación (fig. 5-3). Este cierre automático de los canales de Na limita la duración de los potenciales de acción nerviosos y musculoesqueléticos. La pérdida de capacidad para abrirse de nuevo produce el período refractario.

El efluvio de iones de K que acarrean carga positiva al exterior de la célula resulta en la repolarización (fase de descenso del potencial de membrana). En algunas células, los canales de K_V, cuya activación es más lenta que la de los canales de Na, facilitan la repolarización. En axones mielinizados de mamíferos, la corriente repolarizante pasa a través de los canales de K (no sensibles al voltaje) que producen el potencial de reposo. Los axones parecen ser una excepción; las terminales

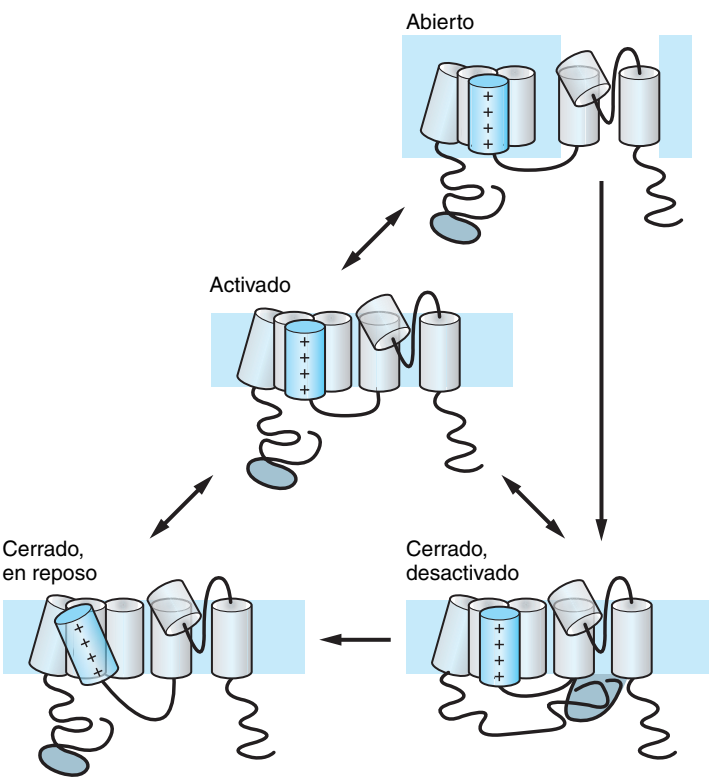


Figura 5–3. Los canales de sodio pueden estar en diferentes estados funcionales.

nerviosas presinápticas y los cuerpos celulares de la mayor parte de las neuronas cuentan con canales de K_V.

PINZAMIENTO DE VOLTAJE

Esta comprensión del mecanismo del potencial de acción se deriva de los trabajos de Alan Hodgkin y Andrew Huxley, de hace unos 50 años. Trabajando con axones nerviosos inmensos, aislados de calamares, lograron construir electrodos y sistemas de circuitos electrónicos que les permitían interrumpir el ciclo de retroalimentación positiva y medir el efecto de un cambio de potencial de membrana en las permeabilidades iónicas sin ningún cambio en el potencial de membrana ocasionado por el desplazamiento de iones. Su técnica consistía en incluir la membrana de nervio en un circuito de retroalimentación negativa (fig. 5-4).

Un par de electrodos mide el potencial de membrana, el cual es comparado con un potencial comando deseado. Si el potencial de membrana es diferente del potencial comando, se crea una corriente que fluye a través de la membrana en la dirección que reduce la diferencia, a la manera de un termostato que regula la temperatura y activa la calefacción o la refrigeración si la temperatura medida es diferente de la deseada.

Hodgkin y Huxley utilizaron pulsos cuadrados para sus potenciales comando; el potencial de membrana fue cambiado en unos cuantos microsegundos a partir del potencial de reposo y, más tarde, sostenido en un nivel constante por varios milisegundos mientras se grababan las corrientes de la membrana. Después se regresaba el potencial de membrana a su nivel de reposo. Cuando el pulso va del potencial de reposo a 0 mV, se pueden identificar cuatro tipos de corriente (fig. 5-5).

La primera es el movimiento de carga necesario para cambiar el potencial o la carga en la capacitancia de la membrana. En la segunda, hay una pequeña corriente hacia el

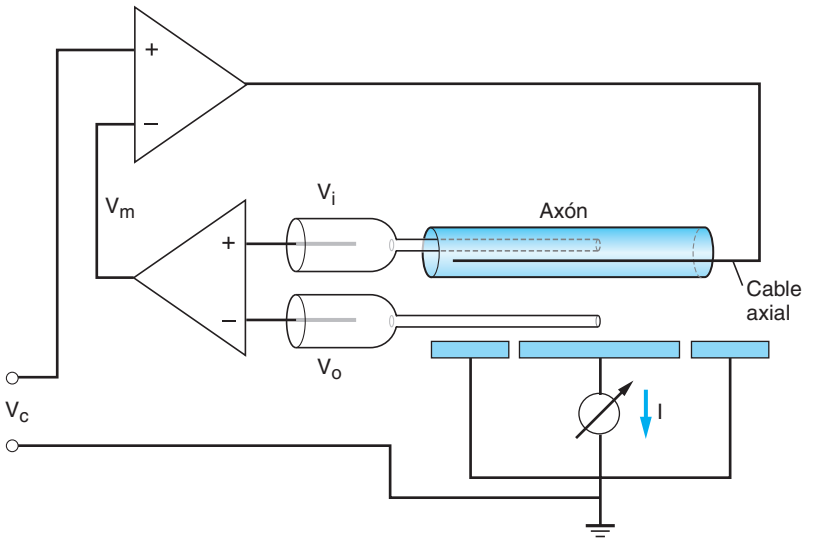


Figura 5–4. Circuito simplificado de pinzamiento de voltaje para el axón de un calamar

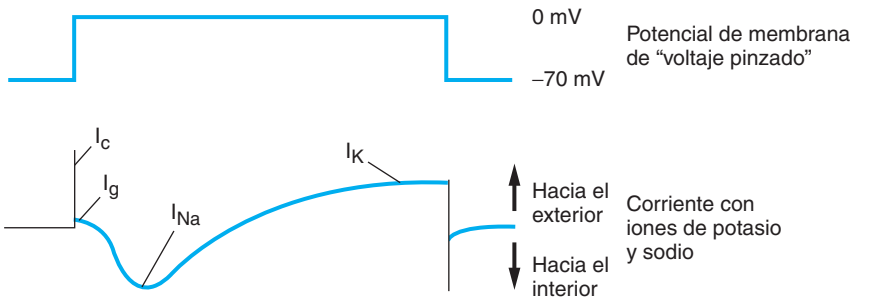


Figura 5–5. Corrientes de membrana como respuesta a un pulso de pinza de voltaje. I_c, corriente de capacidad; I_g, corriente de compuerta; I_{Na}, corriente de sodio; I_K, corriente de potasio.

exterior llamada corriente de “compuerta”. A continuación hay una corriente afluente que en milisegundos es reemplazada por una corriente hacia el exterior, cuya duración es igual a la del pulso.

Los contenidos de un segmento de axón de calamar pueden ser reemplazados utilizando una simple solución salina y manteniendo los canales funcionando. Al cambiar las soluciones que bañan ambos lados de la membrana, ha sido posible separar las corrientes transportadas por los iones de Na (I_{Na}) y por los iones de K (I_K), además de observar las corrientes de compuerta (I_g) aún presentes en ausencia de cualquiera de estos iones (fig. 5-6). Los iones de colina o de tetrametilamonio pueden utilizarse para mantener la conductividad de las soluciones mientras no penetren los canales de membrana.

Nótese que a este potencial, la corriente del Na es interior y la del K exterior. La corriente de Na se activa o se incrementa con mayor rapidez que la corriente de K.

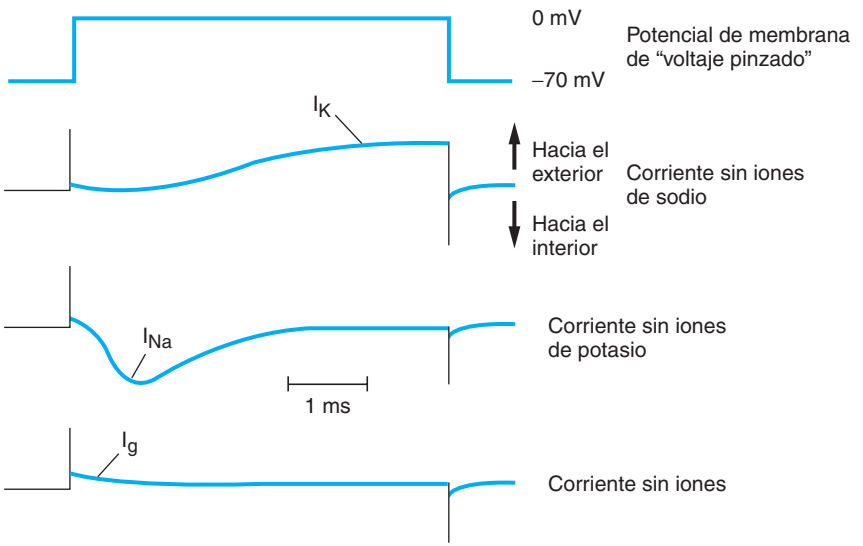


Figura 5–6. Separación de las corrientes cambiando las soluciones.

La corriente de Na se inactiva o disminuye durante el pulso, a pesar de que el potencial de membrana se mantenga en 0 mV. Por otro lado, la corriente de K persiste durante todo el pulso.

Si el potencial de membrana es pulsado de –70 a –140 mV (pulso hiperpolarizante), la corriente de compuerta y las corrientes iónicas no aparecen, sólo se puede observar la capacidad transitoria. Si el potencial es pulsado a otros potenciales despolarizados, los cuatro componentes de la corriente se harán presentes, aunque su amplitud y duración y, en el caso de I_{Na}, también su dirección, pueden cambiar (fig. 5-7).

4 La corriente de Na se interna más entre el potencial de reposo y alrededor de 0 mV. Pulsos más largos producen una corriente interna menor de Na hasta que, a +60 mV, no pase corriente neta a través de los canales correspondientes. Pulsos continuos más largos pueden conducir corriente externa de Na a través de los canales de Na. La inversión de corriente ocurre en el potencial de equilibrio del Na: E_{Na}. Si se altera la proporción de las concentraciones de sodio que bañan ambos lados de la membrana, esta inversión del potencial también cambiará. Con despolarizaciones modestas, la corriente afluente aumenta debido a que pulsos más largos abren más canales de sodio. Sin embargo, el potencial menos negativo disminuye la fuerza de conducción afluente de los iones de Na; después de que se ha abierto la mayor parte de los canales de Na, despolarizaciones aún más largas disminuyen la corriente de Na. Cuando el potencial de membrana excede del potencial de equilibrio del Na, éste es forzado a salir de la célula a través de los canales de Na abiertos. En un potencial de acción que corre con libertad, el potencial de membrana nunca excede del potencial de equilibrio de Na y siempre hay una entrada neta de Na hacia el interior de la célula.

5 La corriente de Na se activa y desactiva con mayor rapidez conforme aumenta la dimensión del pulso. Si se administra un segundo pulso justo después del primero, la corriente de compuerta y la corriente de Na durante el segundo pulso serán menores que durante el primero (fig. 5-8). Ambos se recuperan en forma paralela conforme la duración entre pulsos aumenta. El rango de recuperación de la desactivación también depende del voltaje, pues los canales se recuperan con mayor rapidez mientras mayor sea la hiperpolarización de los potenciales.

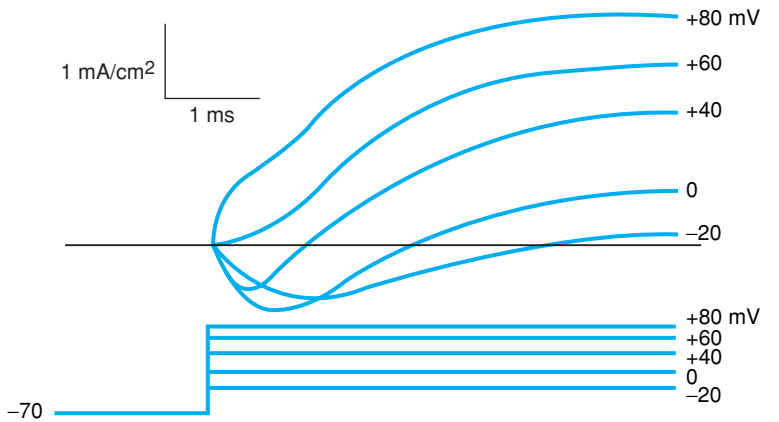


Figura 5–7. Respuestas de la corriente a pasos de voltaje de amplitud variable. No se muestran las corrientes transitorias de capacidad.

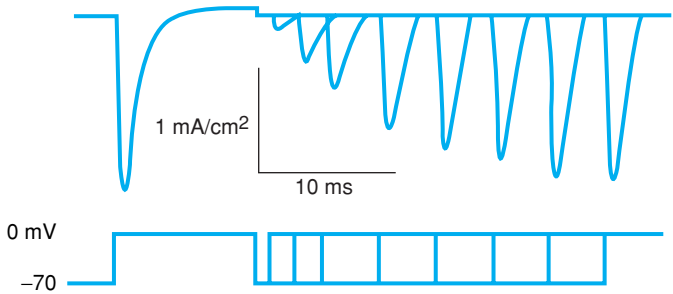


Figura 5–8. Recuperación de la inactivación ilustrada por un experimento de dos pulsos con diferentes lapsos durante el potencial de reposo entre pulsos. No se muestran las corrientes transitorias de capacidad.

La corriente de K se incrementa y acelera conforme aumenta el potencial de membrana. Cuando rebasa +20 mV, el incremento en amplitud es proporcional al cambio de potencial, indicando que todos los canales están abiertos y que sólo la fuerza de conducción continúa aumentando.

La corriente de compuerta es un indicador directo de los cambios conformacionales de las proteínas del canal del sodio. Estas moléculas contienen grupos cargados y dipolos que se desplazan o reorientan cuando el campo eléctrico cambia. Este desplazamiento puede ser medido como la corriente de compuerta. Conforme el pulso se torna en forma progresiva más positivo y más canales de sodio se abren, la amplitud de la corriente de compuerta aumenta y las corrientes se aceleran. Cuando rebasan +20 mV más o menos, estos dos cambios son complementarios, y el área por debajo del trazo de corriente de compuerta es constante, indicando que todos los canales experimentan cambios de conformación, que son más rápidos a potenciales más positivos.

La corriente de capacitancia se incrementa en forma lineal con el tamaño porque requiere de más carga para cambiar el voltaje en cantidades mayores.

Hodgkin y Huxley separaron las corrientes y demostraron la forma en que las corrientes iónicas eran proporcionales a la fuerza de conducción sobre los iones. Después desarrollaron ecuaciones matemáticas que emulaban la amplitud y la duración de los cambios de permeabilidad y demostraron que con esas ecuaciones se podía pronosticar la amplitud y la duración de los potenciales de acción, así como sus umbrales, velocidad de conducción, período refractario y muchas otras características. Su descripción del concepto de corriente iónica como producto de la conductancia multiplicada por la fuerza de conducción se ha utilizado para describir la mayor parte de los fenómenos electrofisiológicos restantes en todo tipo de células y tejidos.

Las ecuaciones de Hodgkin y Huxley están disponibles en un programa comercial de computadora llamado Neuron. El sitio web (http://pb010.anes.ucla.edu/VC.htm) cuenta con una versión JavaScript que permitirá al usuario manipular las ecuaciones con los buscadores de red más modernos.

UMBRAL

El umbral surge porque hay dos efectos diferentes de despolarizaciones pequeñas. Por una parte, la despolarización aumentará la probabilidad de que los canales de Na dependientes de voltaje se abran y permitan el flujo de corriente

hacia el interior y la consiguiente despolarización (fig. 5-2). Por la otra, la despolarización aleja el potencial de membrana del potencial de equilibrio del potasio e incrementa la fuerza de conducción neta sobre los iones de K, produciendo una corriente hacia el exterior a través de los canales de K de potencial de reposo, lo cual conduce a la repolarización.

Si se abre un número suficiente de canales de sodio, de modo que la corriente afluente de Na exceda del efluvio de corriente de K, la célula habrá excedido el umbral y seguirá despolarizándose hasta que todos los canales de Na disponibles se hayan abierto. Los tratamientos que reducen la corriente de Na, como reducir la concentración extracelular de Na o el número de canales de Na, elevarán el umbral.

PERÍODOS REFRACTARIOS

Durante un potencial de acción, la mayor parte de los canales de Na se activa o se abre y después se desactiva y cierra en un estado que difiere de su condición previa al potencial de acción. Para recuperarse de la desactivación y poder abrirse de nuevo, dichos canales deben pasar algún tiempo con el potencial de membrana cerca del potencial de reposo. Si la membrana permanece despolarizada, no podrán recuperarse.

Durante esta recuperación, se dice que el axón es refractario porque es resistente a la estimulación. El período refractario se divide en dos segmentos, un período refractario absoluto, en el cual ningún estímulo, sin importar su intensidad, puede liberar un segundo potencial de acción, seguido de un período refractario relativo en que el axón puede ser estimulado de nuevo, pero requiere de un estímulo de mayor intensidad para provocar la segunda respuesta (fig. 5-9).

Durante el período refractario absoluto se han recuperado tan pocos canales de Na, que aunque todos se encontraran abiertos, la corriente de Na no sería suficiente para exceder de la corriente hacia el exterior de K, que tiende a restaurar y mantener el potencial de reposo. Durante el período refractario relativo se necesita una mayor despolarización debido a que una fracción mayor de los canales de Na disponibles

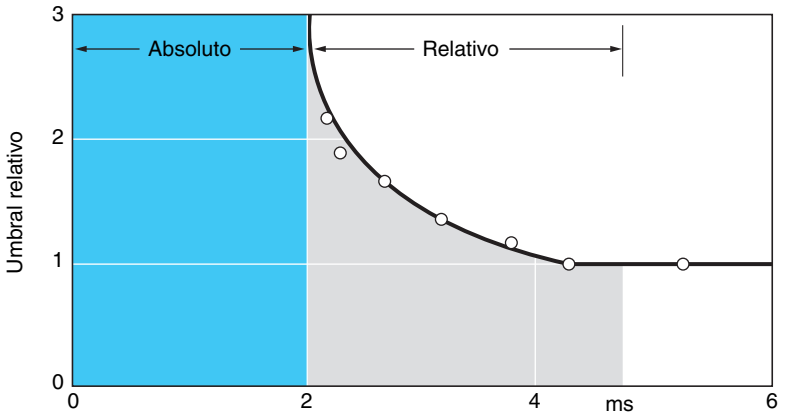


Figura 5–9. Período refractario absoluto y período refractario relativo.

debe abrirse para obtener el mismo número de canales abiertos en el primer estímulo. Además, en muchas células nerviosas y musculares hay más canales de K abiertos justo después de un potencial de acción, de modo que es más difícil que la célula se excite por segunda vez.

MIELINIZACIÓN

Los sistemas nerviosos de los vertebrados presentan una función nerviosa especializada, ausente en los invertebrados, llamada mielinización (fig. 5-10). Las células accesorias envuelven los axones nerviosos con varias capas de su propia membrana y aíslan eléctricamente la mayor parte de la célula. Los canales de sodio se agrupan en las regiones que separan a dichas envolturas, los **nodos de Ranvier.** La corriente de Na entra a la célula sólo en estos nodos; los "saltos" excitatorios de un nodo a otro son lo que se conoce como **conducción saltatoria.** La dispersión entre nodos es la misma dispersión pasiva observada en células nerviosas no mielinizadas pero es más efectiva, pues resulta en mayor velocidad de conducción. Las envolturas de mielina incrementan la resistencia entre el axoplasma y el medio circundante, el cual, a su vez, aumenta la constante de longitud para la dispersión pasiva. La mielina también incrementa el grosor efectivo, que disminuye la capacitancia efectiva y la cantidad de carga requerida para cambiar el potencial. Ambos efectos aceleran la conducción.

ENFERMEDADES

Hay muchas enfermedades en que la excitación celular se reduce, o bien es excesiva. Quizás la más conocida sea la conducción de la información del dolor agudo, que con frecuencia se trata con anestésicos locales, que bloquean los canales de Na_V. Algunas formas de epilepsia y algunas arritmias cardíacas también se tratan con bloqueadores de los canales de Na. Un tipo de **síndrome de Q-T largo** (LQT) ha sido relacionado con la mutación de uno de los genes de los canales del Na y una **parálisis hipopotasiémica periódica** con otra. Otros síndromes LQT han sido asociados con los canales de K_V.

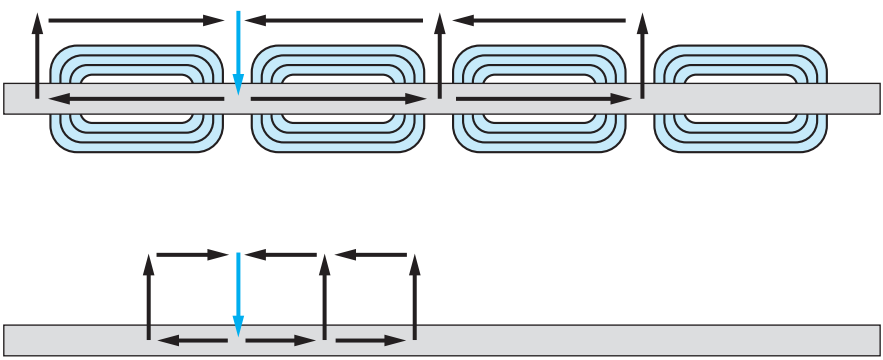


Figura 5–10. Efecto de la mielinización en la dispersión longitudinal de corriente.

10 La **hipocalciemia** se relaciona con aumento de excitabilidad de los nervios y de los músculos esqueléticos y puede producir contracciones musculares incontrolables (**tetania**). La hipercalciemia hace menos excitables a músculos y nervios. Se cree que el calcio se une a la membrana próxima al sensor de voltaje del canal de Na e incide en la proteína del canal de manera similar a la hiperpolarización. La sensibilidad al voltaje de los canales de Na "cambia" a lo largo del eje de voltaje por modificaciones del calcio extracelular. El resultado es que, cuando se reduce el calcio, el canal de Na se abre en respuesta a estímulos menores, e incluso en forma espontánea durante el potencial de reposo. La unión de calcio no modifica el potencial de reposo medido con electrodos en los compartimientos de volumen a ambos lados de la membrana.

11 Hay enfermedades **desmielinizantes,** como la **esclerosis múltiple** (MS, *multiple sclerosis*), en que se pierde la mielina y la conducción se hace más lenta o de plano desaparece. La MS es una enfermedad autoinmunitaria que por lo general se trata con esteroides, como la prednisona. Los síntomas pueden aliviarse en ambientes con aire acondicionado o trasladando al paciente a regiones de clima más frío. El enfriamiento ayuda, un tanto en forma paradójica, porque si bien disminuye la velocidad de apertura de los canales del Na, y por tanto, la velocidad de propagación, también reduce la velocidad de desactivación de los canales Na_V e incrementa la duración de los potenciales de acción, de modo que la gran afluencia de Na hace a la propagación más confiable.

FÁRMACOS Y TOXINAS

Después de que se identificaron las conductancias específicas de Na y K, se demostró que eran moléculas independientes debido a que difieren en sus características farmacológicas y responden de manera distinta a diferentes fármacos. La **tetrodotoxina** (TTX, *tetrodotoxin*), veneno encontrado en los órganos internos del pez globo, bloquea en forma selectiva los canales de Na_V nerviosos a concentraciones nanomolares. Anestésicos locales como la **lidocaína** o la benzocaína también bloquean los canales de Na_V. Hay muy diversos canales de K_V, y también de fármacos que los bloquean. Los iones de tetraetil amonio (TEA, *tetraethyl ammonium*) y la 4-aminopiridina se cuentan entre los bloqueadores de canales de K_V. También hay compuestos que activan de manera prolongada a los canales de Na_V, como la veratridina, los insecticidas piretroides y la brevetoxina, una de las toxinas de la marea roja.

GRABACIONES EXTRACELULARES-POTENCIALES DE ACCIÓN COMPUESTOS

12 Los potenciales de acción pueden grabarse con un par de cables colocados en la superficie de un haz de nervios, a menudo a 1 cm de distancia. Cuando un impulso nervioso pasa por estos cables, en la pantalla del osciloscopio se observa un potencial de acción **bifásico** (fig. 5-11), es una grabación diferencial del mismo impulso nervioso que se vería como la figura 5-1 si la grabación se hiciera con un microelectrodo intracelular. Conforme el impulso pasa por el primer cable, ocurre una primera deflexión, y una segunda cuando pasa por el segundo cable. Están en posiciones opuestas porque los dos cables conducen a placas opuestas del osciloscopio. Si el nervio es seccionado entre los electrodos, de tal manera que el impulso no llegue al segundo electrodo, la respuesta se torna **monofásica.**

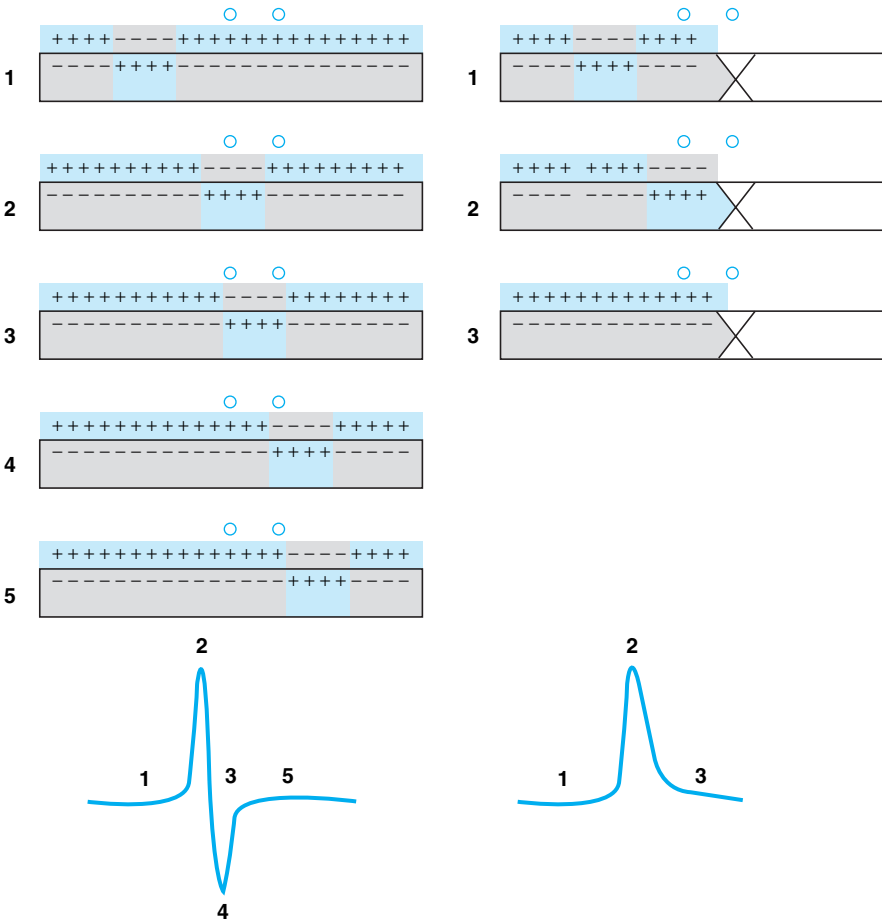


Figura 5–11. Potenciales de acción grabados en forma externa. Izquierda, potencial de acción bifásico grabado de un axón intacto. Derecha, potencial de acción monofásico grabado cerca de una lesión que interrumpe la continuidad del nervio.

Este tipo de grabación mediante electrodos externos se utiliza en clínica para valorar la integridad de los nervios. Un haz de nervios puede estimularse con otro par de cables en una extensión remota del mismo haz. Con el equipo apropiado, la estimulación y la grabación pueden lograrse a través de la piel, sin necesidad de disecar el haz nervioso. Cuando se estimula un haz nervioso, más de un axón se excita. La grabación eléctrica de la combinación de potenciales de acción producidos se conoce como **potencial de acción compuesto,** el cual también es bifásico si el nervio está intacto entre los cables de grabación.

Además de ser bifásico, hay muchas diferencias entre los potenciales de acción compuestos grabados con electrodos externos, el potencial de acción de una sola célula grabado con un electrodo en el interior de la célula y un electrodo de referencia fuera de ella. Los potenciales de acción compuestos son mucho más pequeños, del orden

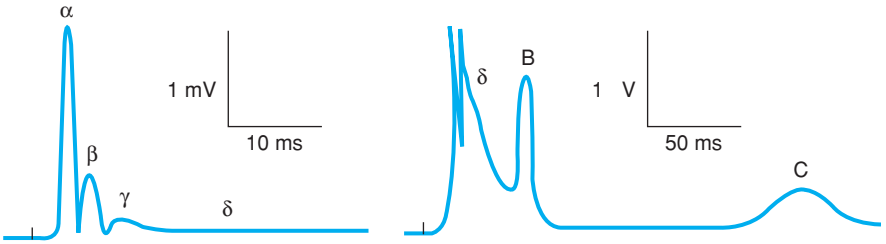


Figura 5–12. Potencial de acción compuesto. Izquierda, alcance de alta velocidad. Derecha, alcance de menor velocidad, mayor ganancia vertical.

de 1 mV, y no hay signos de potencial de reposo porque ambos cables están fuera del nervio. El potencial de acción compuesto no es de carácter "todo o nada" debido a que un estímulo mayor conducirá a más axones individuales sobre el umbral y la amplitud del potencial de acción compuesto es proporcional al número de axones que disparan. El potencial de acción compuesto se hace más pequeño y más largo mientras mayor sea la distancia de los electrodos estimulantes debido a que la velocidad de conducción de los diversos axones no es exactamente la misma y los potenciales de acción se dispersan conforme se alejan del sitio de estimulación.

El umbral y la velocidad de conducción de los varios axones de un haz nervioso varían en función del diámetro de los axones. Los largos poseen un umbral más bajo a la estimulación de electrodos externos. (Por supuesto, *in vivo* suelen ser estimulados de manera más selectiva por un receptor o una entrada sináptica específicos). Las fibras de mayor diámetro tienen un umbral más bajo, ya que la mayor parte de la corriente estimulante fluye a través de ellos, dada su menor resistencia interna. Los axones más largos también poseen una velocidad de conducción mayor, de nuevo, debido a que su resistencia interna es menor.

Los axones periféricos de los vertebrados se clasifican por su diámetro (o velocidad de conducción o umbral a estimulación externa). Hay grupos de fibras nerviosas con diámetros similares. Los grupos de diámetro diferente se distinguen como elevaciones separadas en el potencial de acción compuesto (fig. 5-12). Existe cierta correlación entre la función y el diámetro, por ejemplo, las neuronas motoras mielinizadas dirigidas a músculos esqueléticos son fibras Aα, en tanto que las fibras pequeñas desmielinizadas que transportan información de dolor son fibras C. En las fibras más largas la velocidad de conducción es mayor y el umbral a estímulos eléctricos externos es menor.

POTENCIALES DE ACCIÓN CARDÍACOS

El corazón es una bomba constituida por células musculares excitables cuya contracción es controlada por su actividad eléctrica. El control general del patrón de contracción del corazón es regulado por la dispersión de los potenciales de acción a través de un sistema de conducción especializado formado por células musculares cardíacas modificadas (**fibras de Purkinje**) y a través de las células musculares auriculares y ventriculares (fig. 5-13).

En condiciones normales, las células del **marcapasos** del **nodo sinoauricular** (SA, *sinoatrial node*) controlan el ritmo cardíaco. Estas células **nodales sinoauriculares** producen en forma automática potenciales de acción nodales 60 a 80 veces por minuto. La corriente fluye de las células del marcapasos al interior de las células musculares auriculares por las uniones en brecha. En las células auriculares, esta corriente

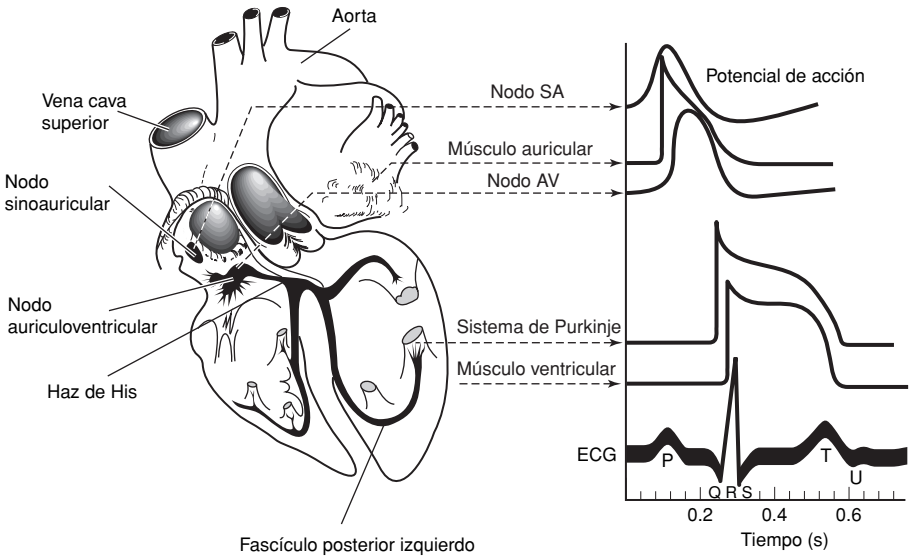


Figura 5–13. Potenciales de acción en diferentes regiones del corazón. (Modificado de Ganong WF. *Review of Medical Physiology*, 22d ed. New York; Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2005, con autorización.)

inicia los potenciales de acción musculares que se propagan sobre el ventrículo, de célula a célula, a través de las uniones en brecha. En la frontera **auriculoventricular** (AV), la excitación se dispersa por dichas uniones y provoca potenciales de acción nodales en las células **nodales auriculoventriculares.** Los potenciales de acción se propagan a través del nodo AV e inician potenciales de acción semejantes a los potenciales de acción de tipo muscular en las fibras de Purkinje. Estos potenciales de acción viajan a varios sitios en los ventrículos y más tarde se difunden hacia las células musculares ventriculares, las cuales también desarrollan potenciales de acción rápidos.

Los potenciales de acción musculares y nodales se distinguen por su rango de despolarización y por su velocidad de conducción. Los potenciales de acción musculares se encuentran en las células musculares auriculares y ventriculares y en las fibras de Purkinje. Los potenciales de acción nodales se encuentran en condiciones normales en los nodos SA y AV. Los potenciales de acción musculares son de larga duración, por lo tanto, la primera célula auricular que inició su potencial de acción aún está despolarizada después de que se excita la última célula auricular. De manera similar, hay un período en el que todas las células musculares ventriculares están despolarizadas.

El **electrocardiograma** (ECG) es un indicador de estos potenciales de acción observados por electrodos en la superficie del cuerpo. La onda **P** corresponde a la dispersión del inicio de los potenciales de acción en la aurícula. La onda **QRS** indica la excitación de las células musculares ventriculares y la T representa la repolarización de las células musculares ventriculares. El **intervalo QT** representa la duración promedio de los potenciales de acción del músculo ventricular. La repolarización de las aurículas ocurre durante el intervalo de la onda QRS y en condiciones normales no es visible. Los potenciales de acción del tejido nodal y las fibras de Purkinje no son visibles en el ECG estándar. Se han hecho grabaciones electrocardiográficas intracardíacas de los potenciales de acción del haz de His.

POTENCIALES DE ACCIÓN DEL MÚSCULO CARDÍACO

En los potenciales de acción del músculo cardíaco, la corriente que proviene de células adyacentes despolariza a la célula a un nivel en que los canales rápidos de Na dependientes del voltaje (Na_V) se abren y despolarizan con rapidez a la membrana hacia el potencial de equilibrio del Na (fase 0 de la fig. 5-14). Estos canales son similares a los del Na localizados en nervios y en músculos esqueléticos que se abren en respuesta a la despolarización. De igual forma, pueden ser bloqueados por anestésicos locales. Después de que se abren, se desactivan con rapidez y el potencial de membrana empieza a restablecerse. Sin embargo, la despolarización también abre los canales de Ca_V tipo L, que no se desactivan, de modo que se mantiene el potencial de acción en la fase de **meseta** (fase 2). Reduciendo el Ca externo o administrando fármacos bloqueadores de los canales de Ca disminuirá la fase de meseta y la fuerza de la contracción muscular. El músculo cardíaco, a diferencia del músculo esquelético, requiere de Ca externo para contraerse.

Las células del músculo cardíaco también difieren de las células del músculo esquelético y de las células nerviosas en que carecen de canales rápidos de K para una repolarización rápida. El sistema de conductancia del K del corazón es bastante complejo; se han identificado cuando menos cinco componentes diferentes en las bases de su cinética y de su dependencia voltaica. Dos de ellos son importantes para comprender la fase de meseta, durante la cual, la conductancia es menor que durante la **diástole,** período entre potenciales de acción. Esto se debe al canal rectificador interno (K_{ir}), que tiene que mantener el potencial de reposo y posee una gran conductancia cerca y por debajo del potencial de acción (a potenciales más negativos); no conduce durante la fase de meseta si la membrana está despolarizada.

El canal K_{ir} rectifica, permitiendo el flujo de corriente y manteniendo el potencial de reposo, sin embargo, no permite que fluya demasiada corriente hacia el exterior durante la despolarización. La rectificación es mediada por iones de Mg^{2+} u otros cationes polivalentes de la solución interna que se desplazan hacia el interior del canal, obstruyéndolo

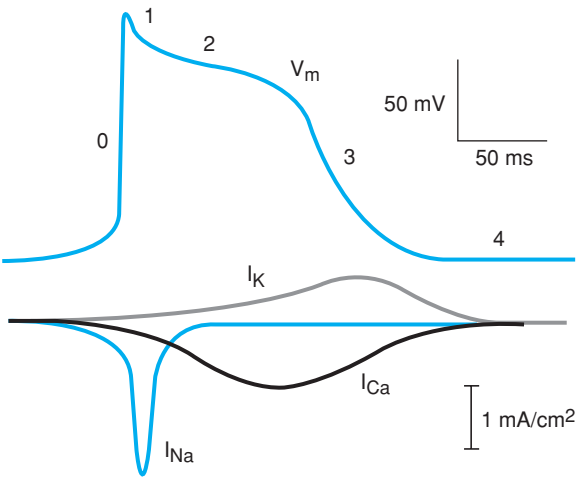


Figura 5–14. Potencial de acción de una célula muscular ventricular y sus corrientes iónicas fundamentales.

mientras la célula se encuentra despolarizada. La baja conductancia al K durante la fase de meseta significa que la escasa conductancia de Ca^{2+} a través de los canales de Ca_V mantiene el potencial de membrana en niveles despolarizados durante la fase de meseta.

Los canales lentos de K_V se abren con gran lentitud durante el potencial de acción y causan la pendiente durante la fase de meseta. Cuando el potencial de membrana disminuye por debajo de un nivel específico, los canales de Ca_V se cierran y la repolarización hacia el potencial de equilibrio de K se acelera (fase 3). Como la membrana ya no está despolarizada, los canales de K se cierran.

La descripción anterior es un panorama simplificado de los potenciales de acción del músculo cardíaco. La descripción completa incluye numerosos canales de K adicionales, los cuales deben influir en las diferencias entre los potenciales de acción musculares en regiones diferentes del corazón, así como en los cambios relacionados con la edad. Hay dos canales de K_V que se abren en forma transitoria justo después de los canales de Na_V y que producen la repolarización parcial inicial (fase 1) de la cúspide a la meseta (IK_{to}). Hay por lo menos dos tipos diferentes de canales lentos de K dependientes del voltaje cuya cinética es similar, pero su farmacología difiere (IK_R e IK_S). Algunas células de músculo cardíaco poseen canales de Ca tipo T. En todas las células cardíacas, una fracción de corriente es transportada por el intercambiador de Na-Ca y por la bomba Na/K.

En los potenciales de acción, las diferencias regionales y las relacionadas con la edad son importantes desde el punto de vista funcional y el clínico. Los potenciales de acción del músculo ventricular próximos a la superficie del **endocardio** (interna) son de mayor duración que los adyacentes a la superficie del **epicardio** (externa). Las fibras internas desempeñan mayor actividad y tienen mayor tendencia a sufrir daños a causa de un ataque cardíaco. Estas diferencias deben surgir debido a diferencias de balance diferente entre la actividad de los canales de Na, Ca y K. Las interacciones entre los efectos de canales diferentes son complejas y se pueden describir con más detalle mediante modelos de computadora. Los potenciales de acción del músculo ventricular son diferentes según la especie, lo cual retrasa la investigación. No hay duda de que se debe profundizar en la investigación para entender los detalles.

POTENCIALES DE ACCIÓN DE LOS NODOS SA Y AV

El control general del patrón de contracción cardíaca se inicia en condiciones normales mediante potenciales de acción espontáneos de 60 a 80 veces por minuto de células musculares modificadas en el nodo SA; potenciales de acción similares se observan en el nodo auriculoventricular (AV), donde regulan la activación de los ventrículos. Las células del nodo AV pueden generar actividades espontáneas de alrededor de 40 potenciales de acción por minuto, aunque, en corazones normales, las células auriculares las regulan a un ritmo establecido por el nodo SA.

En los nodos, los potenciales de acción carecen de ascenso rápido y su fase de meseta no es tan pronunciada como en los potenciales de acción del músculo cardíaco. Se caracterizan por despolarización lenta entre los potenciales de acción, o **potencial marcapaso.** Estas células se encienden en forma rítmica; nunca están en reposo y no tienen un potencial de reposo real.

El ascenso del potencial de acción es producido por la afluencia lenta de corriente, transportada sobre todo por Ca (fig. 5-15). Hay una fase inicial a través de los canales de Ca_V tipo T y una principal por los tipo L. Los canales tipo T son transitorios y su

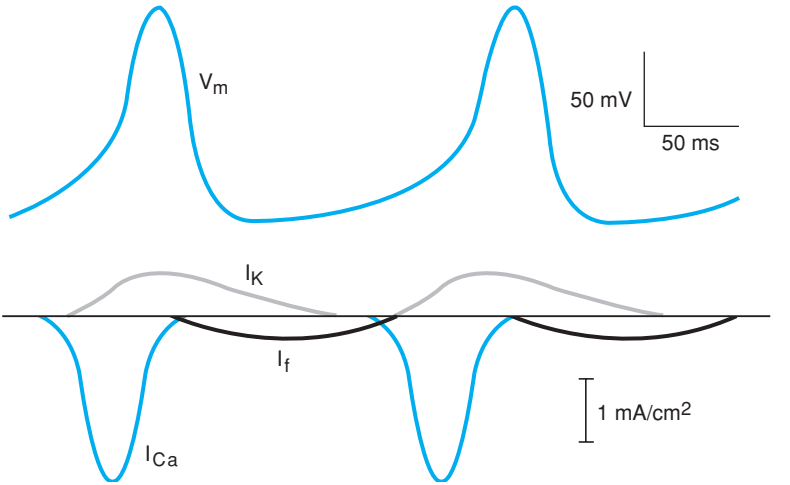


Figura 5–15. Potenciales de acción del nodo SA y sus corrientes subyacentes.

umbral de apertura es bajo, cercano a −60 mV. Los tipo L son de larga duración y tienen un umbral más alto, cerca de −30 mV. Los canales tipo L son similares a los de Ca_V, que mantienen la meseta de los potenciales de acción del músculo cardíaco y son bloqueados por las **dihidropiridinas.** La farmacología de los canales tipo T es diferente. Al reducir el calcio interno o agregar bloqueadores de los canales de Ca, se reduce la amplitud de los potenciales de acción de los nodos. El efluvio de corriente de K reemplaza de manera gradual a la corriente afluente lenta y la célula se repolariza hacia el E_K. Conforme el potencial rebasa los −50 mV, aparece una corriente afluente **activada por hiperpolarización,** I_f, que compite con la I_K, y que a la larga vuelve a despolarizar a la célula. La I_f es transportada sobre todo por iones de Na. Cuando el potencial pase otra vez de −60 mV, los canales de Ca_V se activarán de nuevo y se repetirá el ciclo.

EFECTOS DE LA INERVACIÓN SIMPÁTICA Y PARASIMPÁTICA

El corazón tiene la capacidad de latir en forma espontánea sin estímulos nerviosos. Sin embargo, *in vivo*, el ritmo cardíaco y la fuerza de contracción son reguladas por el sistema nervioso autónomo y por los niveles de hormonas circulantes. El sistema nervioso autónomo controla numerosos órganos internos mediante sus dos divisiones, el sistema nervioso simpático y el sistema nervioso parasimpático, los cuales liberan **norepinefrina** (NE, *norepinephrine*) y **acetilcolina** (ACh, *acetylcholine*), respectivamente, en el corazón. El sistema nervioso autónomo también puede hacer que la médula adrenal libere **epinefrina** en el torrente sanguíneo. Los efectos cardíacos de la epinefrina son similares a los de la NE. En el siguiente capítulo se describen algunos detalles sobre las sinapsis autonómicas y su farmacología.

Las células de los nodos SA y AV cuentan con GPCR que estimulan (vía $G\alpha_s$) o inhiben (vía $G\alpha_i$) la adenilil ciclasa, que, a su vez, incrementa o disminuye los niveles de cAMP en respuesta a la NE y ACh, respectivamente. El cAMP incre-

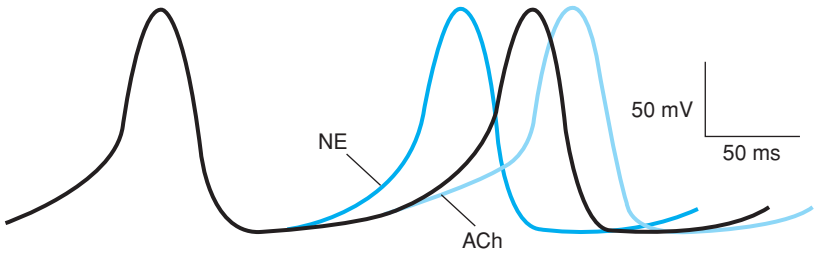


Figura 5–16. Efectos de la acetilcolina y la norepinefrina en los potenciales de acción del nodo SA.

menta la actividad de los canales I_p lo cual, en última instancia, resulta en un incremento de la corriente I_f, ocasionado por NE, la despolarización más rápida de las células y el incremento del ritmo cardíaco. La ACh reduce la corriente I_p el ritmo de despolarización y el ritmo cardíaco (fig. 5-16). El nodo SA controla el rango de descarga del nodo AV. Los efectos en la I_f provocan aceleración o desaceleración de la conducción a través del nodo AV, lo cual puede ser detectado en clínica en el ECG por el tiempo que transcurre entre la despolarización auricular y la despolarización ventricular, o el **intervalo PR.**

Los niveles elevados de ACh provocan la apertura de otro canal de potasio (K_{ACh}), el cual es un rectificador interno GIRK activado por la proteína G. Este canal reduce aún más la tendencia a la despolarización entre potenciales de acción y puede detener en forma temporal el corazón.

La norepinefrina también incrementa la contractilidad

En presencia de NE, la fase de meseta de los potenciales de acción musculares se eleva y es de menor duración (fig. 5-17). Este acortamiento de los potenciales de acción reduce la duración de la contracción muscular, la cual es muy importante para el funcionamiento del corazón. A ritmos cardíacos elevados, el tiempo requerido para la recarga del corazón limita su desempeño. Al reducirse el tiempo de generación de la fuerza muscular (sístole), se dispone de más tiempo para el llenado (diástole). El acortamiento de los potenciales de acción ventriculares puede ser observado en el ECG como una reducción del intervalo QT.

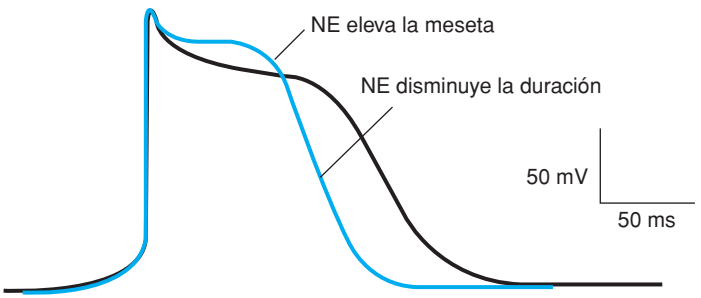


Figura 5–17. Efectos de la norepinefrina en los potenciales de acción de las células musculares ventriculares.

La NE incrementa la amplitud de la meseta haciendo que el potencial de acción abra una mayor cantidad de canales de Ca tipo L, de modo que la membrana se encuentra más cerca del potencial de equilibrio de Ca. El incremento de la afluencia de Ca provoca contracciones más enérgicas mediante el mecanismo que se describe en el capítulo 7. La NE acorta la duración, provocando que los canales de K_V se abran con mayor rapidez. Los efectos en los canales de K y Ca son mediados por el cAMP, que actúa como un segundo mensajero al estimular la fosfocinasa A (PKA) y fosforilar los canales. Asimismo, esta ruta intensifica el mecanismo de recaptación de Ca fosforilando a la fosfolamban lo cual acelera la relajación muscular, como se describe con mayor detalle en el capítulo 7.

La acetilcolina reduce la contractibilidad auricular

El canal de K activado por ACh (K_{ACh}) permanece abierto durante los potenciales de acción, por lo que se acorta y reduce la fase de meseta en las fibras de Purkinje y en el músculo auricular. Las contracciones auriculares son más débiles y los receptores de ACh escasean, relativamente, en las células del músculo ventricular.

CONCEPTOS CLAVE

1. *La despolarización abre los canales de Na_V, de modo que el Na se precipita hacia el interior y se produce la despolarización. Este ciclo de retroalimentación positiva da lugar a la característica de "todo o nada" y a la propagación de los potenciales de acción.*
2. *El K que abandona la célula repolariza el potencial de membrana y finaliza los potenciales de acción.*
3. *El pinzamiento de voltaje, o control de retroalimentación negativa del potencial de membrana, facilita la comprensión de las corrientes fundamentales del potencial de acción.*
4. *La amplitud y la dirección de la corriente de Na varían de acuerdo con la amplitud de los pasos del pinzamiento de voltaje en el potencial de membrana.*
5. *Las etapas de la despolarización activan, primero, y después desactivan, la corriente de Na. Asimismo, activan la corriente de K después de una demora.*
6. *La corriente de compuerta es un signo directo de los cambios conformacionales de las proteínas de los canales del Na.*
7. *Existe un umbral para la iniciación del potencial de acción.*
8. *Después de un potencial de acción, las células excitables pasan por un período refractario absoluto durante el cual no podrán producir un segundo potencial de acción; más adelante pasan por un período refractario relativo, durante el cual se requiere de un mayor estímulo para que se produzca un segundo potencial de acción.*

9. *La mielinización incrementa la velocidad de conducción incrementando las constantes de longitud.*

10. *La hipocalciemia (concentración baja de Ca extracelular) hace a las células excitables más excitables.*

11. *Las enfermedades desmielinizantes reducen la velocidad de conducción y pueden bloquear la propagación de los potenciales de acción.*

12. *Los potenciales de acción parecen diferentes cuando son grabados con un par de cables colocados en el exterior del haz nervioso. Las propiedades de los potenciales de acción compuestos, o suma de numerosos potenciales de acción grabados en forma externa, difieren de las propiedades de los potenciales de acción simples grabados con electrodos intracelulares.*

13. *En el corazón, los potenciales de acción surgen de manera espontánea en el nodo SA y después se difunden de una célula a otra por el corazón a través de las uniones en brecha.*

14. *Las células musculares cardíacas poseen canales K_{ir} para mantener el potencial de reposo, canales de Na_V para el ascenso del potencial de acción, canales de Ca_V para la fase de meseta y canales lentos de K_V para la repolarización.*

15. *Las células del nodo SA utilizan canales de Ca_V para el ascenso del potencial de acción, canales de K_V para la repolarización y un canal I_f activado por hiperpolarización, para la despolarización "marcapaso" lenta entre los potenciales de acción.*

16. *La acetilcolina y la NE desaceleran o aceleran el ritmo cardíaco, respectivamente, por medio de los receptores acoplados a la proteína G, lo cual conduce a disminución o incremento del I_f.*

17. *La NE incrementa la amplitud de la meseta y disminuye la duración de los potenciales de acción del músculo ventricular.*

PREGUNTAS DE ESTUDIO

5–1. ¿Qué corrientes iónicas se encuentran balanceadas en el umbral?

5–2. ¿Cuáles son los efectos de los siguientes conceptos sobre la velocidad de conducción?

a. *Aumento del diámetro del axón.*
b. *Aumento de la resistencia interna.*
c. *Reducción de la concentración externa de Na.*
d. *Enfriamiento.*
e. *Desmielinización.*

5–3. En experimentos, ¿qué son los períodos refractarios absoluto y relativo? ¿Cómo se explican estos períodos en función de los canales?

5–4. ¿Qué son las propiedades de cable?

5–5. Dibuje un potencial de acción con los cambios fundamentales de permeabilidad del Na y del K.

LECTURAS SUGERIDAS

Bezanilla F. Voltage sensor movements. *J Gen Physiol* 2002;120:465–473.

Goldin AL. Mechanisms of sodium channel inactivation. *Curr Opin Neurobiol* 2003;13:284–290.

Head C, Gardiner M. Paroxysms of excitement: Sodium channel dysfunction in heart and brain. *Bioessays* 2003;25:981–993.

Hille B. *Ion Channels of Excitable Membranes*. Sunderland, MA: Sinauer, 2001.

Hodgkin, AL. *The Conduction of the Nervous Impulse*. Springfield IL: Charles C Thomas, 1964.

Lai J, Porreca F, Hunter JC, Gold MS. Voltage-gated sodium channels and hyperalgesia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2004;44:371–397.

Luo CH, Rudy Y. A dynamic model of the cardiac ventricular action potential: I. Simulations of ionic currents and concentration changes. *Circ Res* 1994;74:1071–1096.

Viswanathan PC, Balser JR. Inherited sodium channelopathies: A continuum of channel dysfunction. *Trends Cardiovasc Med* 2004;14:28–35.

Sinapsis 6

OBJETIVOS

- *Describir las etapas de la transmisión sináptica química.*
- *Describir la biosíntesis y las acciones de la acetilcolina.*
- *Describir la biosíntesis y las acciones de las catecolaminas (dopamina, norepinefrina y epinefrina).*
- *Describir las biosíntesis y las acciones de la serotonina y de la histamina.*
- *Describir la biosíntesis y las acciones de los aminoácidos excitatorios e inhibitorios.*
- *Describir la biosíntesis y las acciones de los neuropéptidos.*
- *Describir la estructura de la unión neuromuscular y las funciones de sus múltiples estructuras.*
- *Describir y explicar las etapas de la transmisión neuromuscular.*
- *Describir las acciones y explicar los mecanismos de los efectos del Ca y del Mg en la liberación de transmisores.*
- *Describir la manera en que la acetilcolina interactúa con los receptores de la membrana postsináptica y el destino de la acetilcolina.*
- *Describir la generación del potencial de placa terminal, así como los efectos y mecanismos de acción de los inhibidores de la acetilcolinesterasa y de los bloqueadores de los receptores de acetilcolina.*
- *Describir la facilitación y la potenciación postetánica de la liberación de transmisor y cómo estos procesos pueden ser utilizados para explicar ciertas características de la miastenia grave, así como la recuperación del bloqueo de receptores.*
- *Describir las estructuras y explicar las funciones de las diferentes partes de las neuronas.*
- *Describir el transporte de materiales a través de los axones (transporte ortógrado).*
- *Describir el transporte axonal retrógrado, incluidos sus mecanismos y materiales.*
- *Analizar las causas y las consecuencias de la interrupción del transporte axoplásmico.*
- *Calcular el tiempo necesario para la regeneración de los nervios periféricos.*
- *Describir las diferencias y las similitudes entre la transmisión sináptica en una sinapsis central y en las uniones neuromusculares.*
- *Describir la generación de los IPSP y de los EPSP por los receptores ionotrópicos y metabotrópicos.*
- *Describir la integración de información y la estimulación repetida en las neuronas, así como el concepto de inhibición presináptica.*

Una sinapsis es una región especializada en la que una neurona se comunica con una célula blanco, ya sea otra neurona, una célula muscular o una célula glandular. El término fue acuñado por Charles Sherrington hace más de un siglo; deriva de raíces griegas y significa "sujetar". Casi todas las sinapsis son químicas; la neurona presináptica libera una sustancia transmisora que se difunde por la hendidura sináptica uniéndose a un receptor en la célula postsináptica. El receptor postsináptico puede ser ionotrópico, en cuyo caso se abrirá un poro selectivo y permitirá el flujo de iones para producir un potencial postsináptico, o bien, metabotrópico, e informar a la proteína G que debe iniciar una cascada química que incluirá apertura o cierre de canales. Algunas sinapsis son eléctricas, de modo que la corriente pasa a través de canales intercelulares en forma directa al interior de la célula postsináptica. Las sinapsis químicas ofrecen la posibilidad de amplificación, inversión de señal y efectos persistentes. Las sinapsis eléctricas son más rápidas y al parecer son utilizadas cuando la sincronización es más importante que la computación.

Las sinapsis químicas pueden ser excitatorias o inhibitorias, según el efecto que ejerzan en la célula postsináptica. En el SNC, las neuronas reciben ambos tipos de sinapsis e integran la información que les llega antes de enviar los mensajes procesados a otra célula. Las sinapsis químicas son los principales blancos farmacéuticos, tanto en forma médica como social.

PROCESOS PRESINÁPTICOS

La terminal presináptica debe proporcionar lo necesario para la síntesis, el empaque y la liberación de los diversos transmisores (fig. 6-1). Los transmisores no peptídicos son concentrados en el interior de las vesículas por medio de

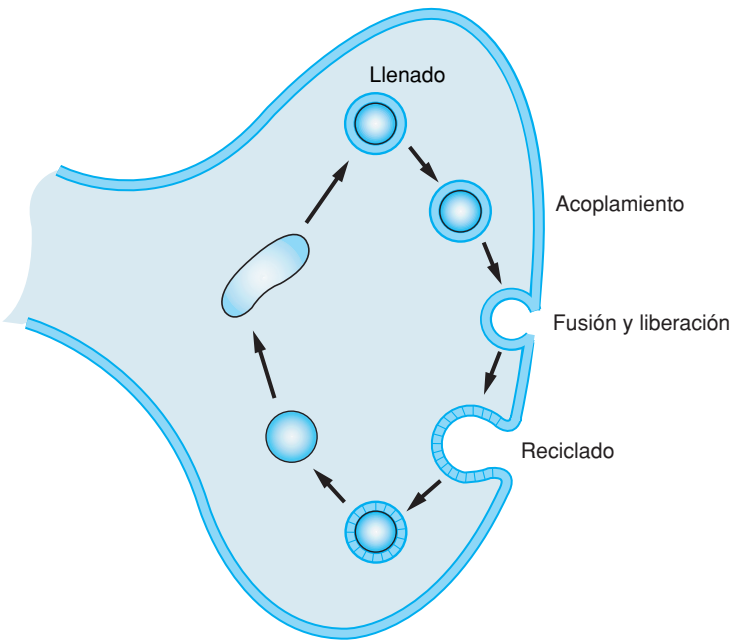


Figura 6–1. Vesícula sináptica acoplándose, liberando su contenido y siendo reciclada.

cotransportadores específicos H/transmisor. Una bomba de H^+ tipo V que consume ATP, produce el gradiente de H^+. La concentración del transmisor en el interior de la vesícula puede ser bastante elevada, del orden de 20 000 moléculas contenidas en una esfera de 20 nm de radio, o alrededor de 30 mM.

Después de la liberación, los transmisores son degradados o transportados de nuevo al interior de la terminal presináptica para ser utilizados de nuevo; las membranas vesiculares también son recicladas. Algunos transmisores son polipéptidos pequeños sintetizados en el retículo endoplásmico rugoso cercano al núcleo, empacados por el aparato de Golgi y más tarde transportados en vesículas a lo largo del axón merced a un proceso activo llamado transporte axoplásmico, por medio del cual también se transportan diferentes proteínas a las terminales presinápticas.

Los neurotransmisores pueden clasificarse en su aspecto químico en cinco grupos (fig. 6-2); todos son hidrófilos y contienen grupos con carga a pH fisiológico, de modo

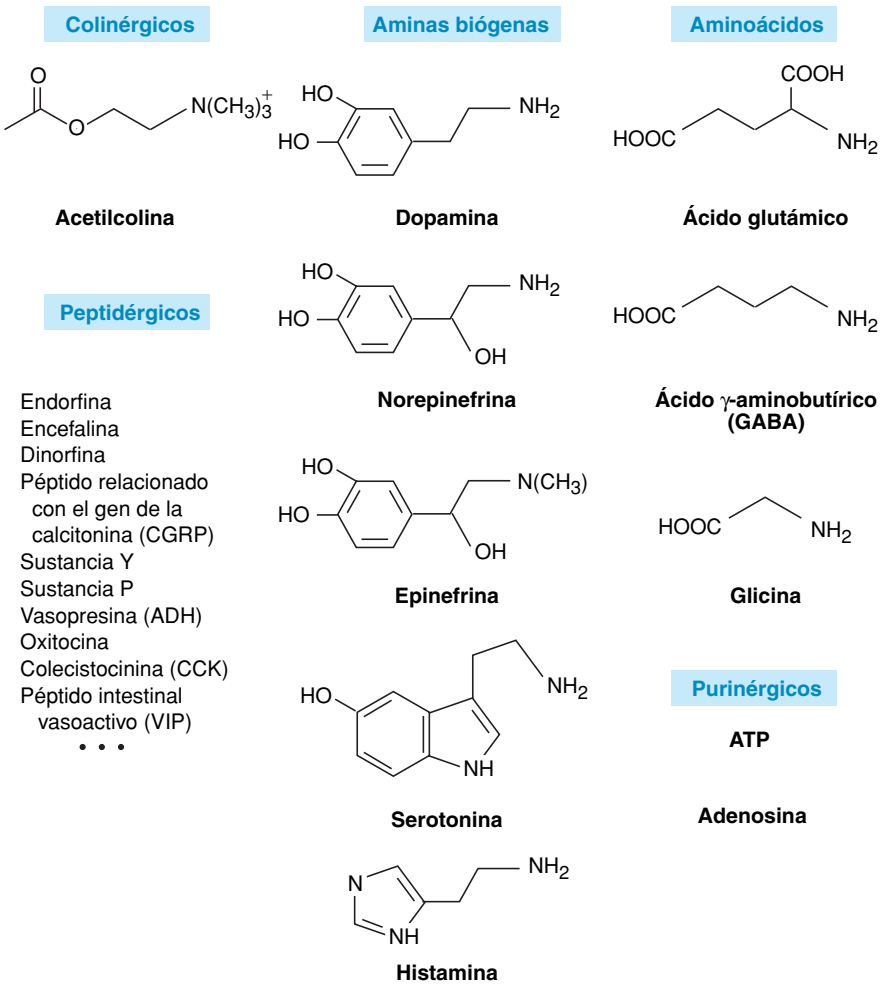


Figura 6–2. Neurotransmisores.

que no atraviesan con libertad las membranas lipídicas y pueden ser divididos en compartimientos según las necesidades.

Acetilcolina

La acetilcolina (ACh) fue el primer transmisor identificado; es utilizada por las neuronas motoras espinales para excitar los músculos esqueléticos; por los nervios parasimpáticos para comunicarse con varios órganos blanco, incluido el nervio vago, que reduce la actividad de las regiones marcapaso del corazón; por los ganglios simpáticos, y por varias regiones del SNC. Hay dos clases de receptores de ACh postsinápticos, que reciben el nombre de otros agonistas que también pueden estar atados a ellos. Los **AChR nicotínicos** se encuentran en las uniones neuromusculares, en los ganglios simpáticos y en el SNC. Los **nAChR** son receptores ionotrópicos o pentámeros heteroméricos (ver fig. 2-5). Son canales quimiosensibles que son abiertos por la **nicotina** y bloqueados por el **curare.** Los **AChR muscarínicos** se encuentran en el corazón, el músculo liso, las células glandulares y el SNC. Los **mAChR** son GPCR metabotrópicos con 7 segmentos TM que se activan con **muscarina** y se bloquean con **atropina.** Los nAChR tienden a excitar a la célula postsináptica. Los mAChR pueden ser excitatorios o inhibitorios.

La ACh es sintetizada de la acetil-CoA y la colina por la enzima colinacetiltransferasa (*cholineacetyl transferase,* CAT), presente en el citoplasma presináptico. La ACh se concentra en las vesículas por medio de un transportador H/ACh (fig. 6-3). Un proceso activado por Ca libera a las vesículas; se describirá después de analizar todos los transmisores.

La intoxicación por la **toxina botulínica** (**Botox**) bloquea la liberación de ACh y resulta en una falla de transmisión neuromuscular. En fechas recientes se han utilizado inyecciones de Botox para el tratamiento de la distonía, trastorno motor caracterizado

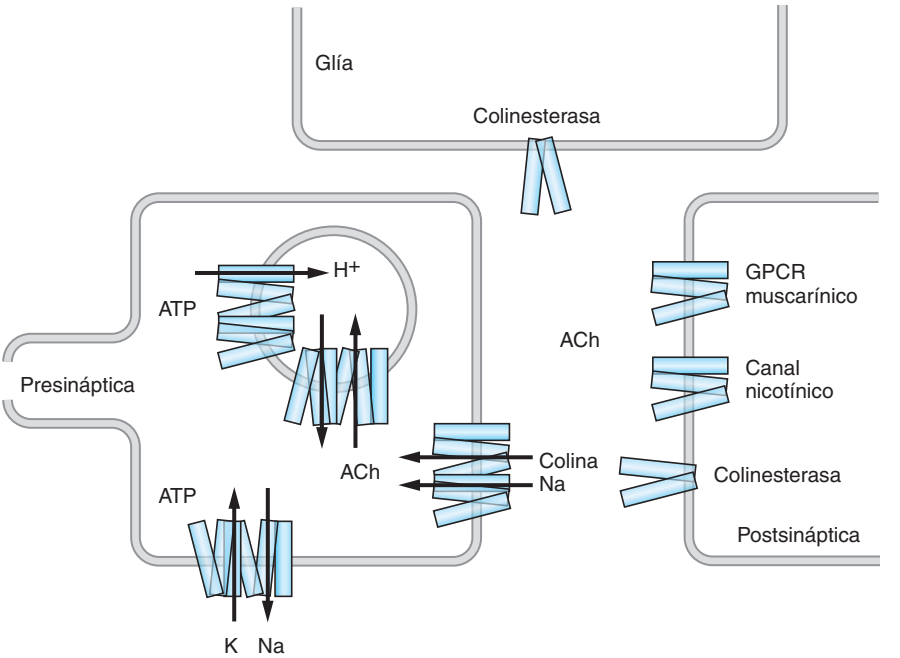


Figura 6–3. Esquema generalizado de la sinapsis de acetilcolina.

por contracciones musculares involuntarias, y como medida cosmética para bloquear en forma local los músculos faciales que arrugan la piel. Las dosis excesivas de la toxina o la administración sistémica de la misma por ingestión de alimentos enlatados contaminados pueden se mortales. El veneno de la araña viuda negra (o marrón) (*brown widow spider venom*, BWSV) también bloquea la transmisión neuromuscular. El BWSV torna las membranas presinápticas permeables al Ca y ocasiona una liberación masiva de vesículas, seguida de una falla de transmisión por falta de ACh almacenada.

Una vez liberada, la ACh puede ser disociada en acetato y colina por la **acetilcolinesterasa** (**AChE**) en el espacio extracelular. Un cotransportador de Na/colina recaptura la mayor parte de la colina, la cual es sintetizada de nuevo más adelante por medio de la CAT, y vuelve a empacarse. Los inhibidores de la AChE, o **anticolinesterasas,** se utilizan con fines médicos, como insecticidas y como gases nerviosos en la guerra química. Su efecto es incrementar la cantidad y la duración de la interacción entre la ACh y los receptores postsinápticos. Para contrarrestar sus efectos en el campo de batalla se bloquean con atropina los receptores postsinápticos cardíacos. Los gases nerviosos son organofluorofosfatos que se unen en forma irreversible a la AChE, pero pueden ser desplazados mediante yoduro de aldoxima de la metilpiridina (PAM).

AMINOÁCIDOS

Glutamato

El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio del SNC; se trata de un aminoácido no esencial, pero como no puede atravesar la barrera hematoencefálica, debe ser sintetizado en el SNC. Son varias las rutas por las que sintetiza, si bien ninguna es específica de las neuronas. Los receptores ionotrópicos de glutamato, **gluR,** son clasificados como de tipo **NMDA** si el agonista sintético N-metil-D-aspartato los activa, o **no NMDA** si no son activados por éste. Ambos son tetrámeros heterodiméricos (ver fig. 2-6) y permiten el paso de iones de Na y de K, si bien los gluR NMDA también permiten el paso de Ca al interior de la célula y desempeñan un papel importante en la plasticidad sináptica, que se describe más adelante. También hay gluR metabotrópicos (**mgluR**), por lo general activados por glutamato (fig. 6-4).

El glutamato es eliminado del espacio extracelular por un cotransportador Na/glu, el transportador excitatorio de aminoácidos (EAAT), que también contrarresta el transporte de iones de K. Los EAAT se encuentran en la membrana de la terminal presináptica y en la postsináptica, así como cerca de las membranas de las células gliales. Dentro de la glía, el glutamato puede ser convertido en glutamina, liberado, y recuperado en la terminal presináptica por un cotransportador acoplado a Na/Cl, y por último reconvertido en glutamato.

El exceso de glutamato en el espacio extracelular provoca lisis neuronal permitiendo que el Ca excedente penetre las células, fenómeno que desencadena rutas apoptóticas (muerte celular programada). Se ha postulado que esta neurotoxicidad se relaciona con el infarto isquémico, la esclerosis lateral amiotrófica (*amyotrophic lateral sclerosis*, ALS), la corea de Huntington, la enfermedad de Alzheimer y tal vez algunas formas de epilepsia. La isquemia puede elevar el glutamato extracelular limitando el metabolismo oxidativo, el ATP y los gradientes de sodio y, por tanto, el alejamiento del glutamato de los receptores.

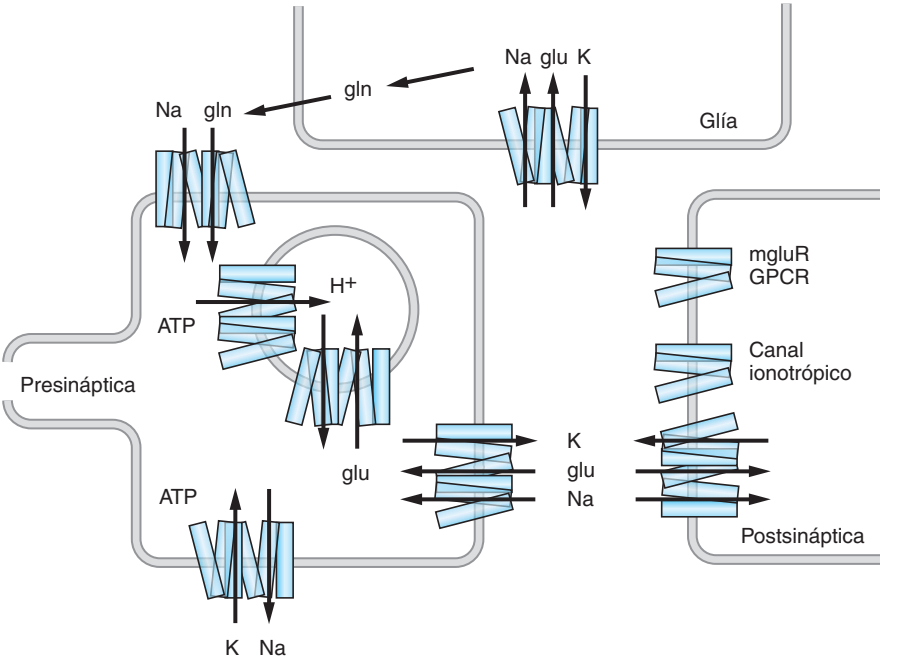


Figura 6–4. Esquema generalizado de una sinapsis de glutamato.

GABA y glicina

El ácido γ aminobutírico (*gamma-aminobutyric acid*, GABA) y la glicina son los principales neurotransmisores inhibidores del SNC. La descarboxilasa de glutamato (*glutamate decarboxylase*, GAD) transforma al glutamato en GABA en el citoplasma de la terminal presináptica. El GABA es empacado y liberado de la misma forma que los otros transmisores (fig. 6-5). Existe un cotransportador Na/GABA que elimina al GABA de la hendidura sináptica. Los receptores $GABA_A$ y los receptores de glicina son pentámeros heteroméricos de la superfamilia de los nAChR; son permeables a los iones de Cl. Los receptores $GABA_B$ son GPCR que activan los canales K_{ir} (o GIRK).

El SNC opera con un nivel tónico de inhibición que puede ser alterado por diversos fármacos. El **muscimol,** del hongo *Amanita muscaria*, es un potente agonista $GABA_A$R. Los tranquilizantes comunes como el **diacepam** (Valium) y los **barbitúricos** como el **fenobarbita**l incrementan la apertura de los $GABA_A$R. La **picrotoxina,** convulsivo potente, bloquea los $GABA_A$R. La **estricnina,** también un convulsivo, bloquea los glyR. La **toxina tetánica** produce parálisis espástica porque bloquea los mecanismos de liberación de GABA y de glicina.

Aminas biógenas

Las catecolaminas, serotonina e histamina, son aminas biógenas. Las catecolaminas son dopamina, norepinefrina (NE) y epinefrina (EPI), también conocida como adrenalina. La mayor parte de sus efectos se debe a los GPCR,

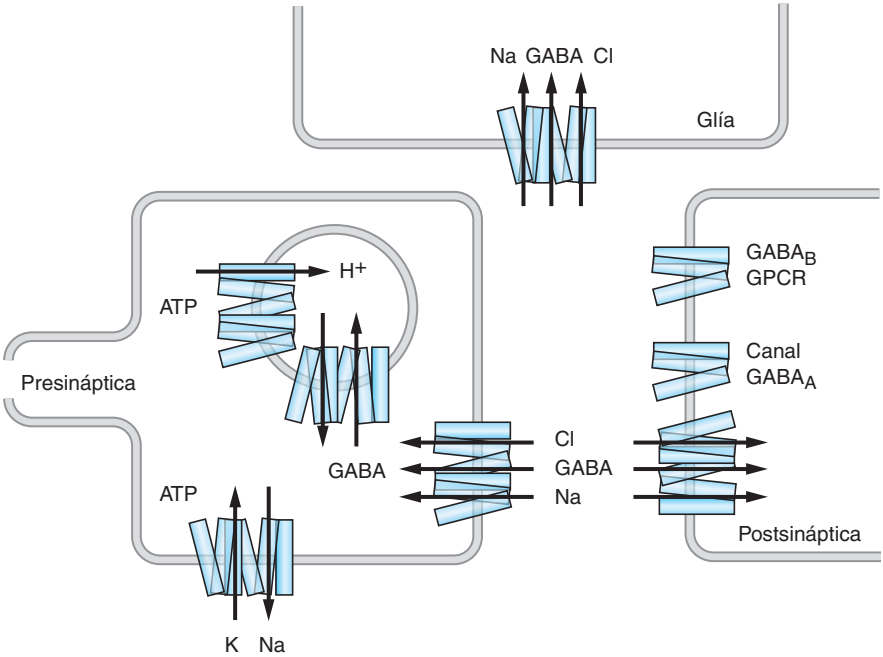


Figura 6–5. Esquema generalizado de una sinapsis de GABA.

con frecuencia sin que se produzcan potenciales postsinápticos. Todas se concentran en vesículas y son liberadas por mecanismos similares, aunque algunas son liberadas por inflamaciones nerviosas en la proximidad de los receptores, pero no tan cerca como se ilustra en la figura 6-19. Las células no nerviosas también liberan EPI e histamina.

CATECOLAMINAS

La dopamina y la NE se encuentran en el SNC. La NE es el principal transmisor final del sistema nervioso simpático y la EPI es producida y liberada por la médula adrenal. Las tres catecolaminas son sintetizadas por la misma ruta, empezando con la hidroxilación de tirosina a dihidroxifenilalanina (**DOPA**), la cual es más adelante descarboxilada para formar dopamina. Con la adición de un grupo β-hidroxilo se forma NE y, en las células de la médula adrenal, la transferencia subsiguiente de un grupo N-metilo forma EPI. La **hidroxilasa de tirosina** (TH) es la enzima que delimita la proporción. La TH y la DOPA descarboxilasa se encuentran en el citoplasma de la terminal presináptica. La dopamina se concentra en vesículas, donde es transformada en NE por la dopaminahidroxilasa β (DBH). La NE es introducida de nuevo en la terminal presináptica por medio del cotransportador acoplado a Na/Cl, donde es descompuesta por la monoaminooxidasa (**MAO**) de las mitocondrias y por la catecolamina-O-metiltransferasa (**COMT**) del citoplasma.

Los receptores de catecolaminas son GPCR y se encuentran en el SNC, el músculo liso y el corazón. Los **receptores adrenérgicos** responden a NE, a EPI o a ambos. Existen dos categorías de receptores adrenérgicos, los **receptores α adrenérgicos** tienen mayor afinidad

a NE y los **receptores β adrenérgicos** a EPI. Sin embargo, hay reactividad cruzada, y ambos receptores responden a concentraciones elevadas de ambos agonistas. En el sistema cardiovascular, los receptores α se encuentran sobre todo en las células de músculo liso que controlan el diámetro de los vasos sanguíneos pequeños, los cuales se contraen en presencia de NE. Los receptores β se encuentran sobre todo en el corazón, y pueden incrementar el ritmo y la fuerza de las contracciones cardíacas. La relajación muscular producto de la activación de los receptores adrenérgicos ocurre en las células de músculo liso del intestino y de los pulmones. Algunas de estas funciones se describen en detalle en el capítulo 7.

La enfermedad de **Parkinson** se caracteriza por la pérdida de neuronas dopaminérgicas; el tratamiento suele incluir DOPA, susceptible de aliviar en forma parcial los síntomas. Los fármacos que bloquean los receptores de dopamina se han utilizado para el tratamiento de la **esquizofrenia.** En ocasiones estos fármacos inducen temblores similares a los de la enfermedad de Parkinson. La **reserpina,** uno de los primeros tranquilizantes, inhibe el transporte de dopamina al interior de las vesículas. La **cocaína** bloquea la recaptación de las catecolaminas, prolongando su acción. Muchos remedios caseros que se venden sin receta médica, como la **neosinefrina** y el sudafed, activan los receptores de las catecolaminas.

Serotonina

La serotonina, o 5 hidroxitriptamina (**5HT**), se forma a partir de triptófano por hidroxilación y descarboxilación. Los receptores 5HT del intestino desempeñan funciones de secreción y peristalsis, median la agregación plaquetaria y las contracciones del músculo liso y se encuentran distribuidos en el sistema límbico del cerebro. La serotonina fue identificada al inicio como una sustancia del suero sanguíneo que contraía los vasos sanguíneos, de ahí su nombre.

El triptófano hidroxilasa representa la etapa limitante de la síntesis de 5HT; en el SNC se encuentra sólo en las neuronas serotonérgicas. La 5HT es desactivada por recaptación y más tarde degradada en las mitocondrias por medio de la MAO. Casi todos los receptores 5HT son GPCR; los receptores $5HT_3$ son canales de iones.

Los **inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina,** como el clorhidrato de fluoxetina (**Prozac**), son prescritos por lo general como antidepresivos. La dietilamida del ácido lisérgico (**LSD**) y la psilocina, metabolito activo de la **psilocibina,** activan los receptores de 5HT.

Histamina

La histamina es liberada por los mastocitos (células del sistema inmunitario) en respuesta a antígenos o lesiones hísticas. La liberación de histamina se relaciona con reacciones alérgicas; inicia respuestas inflamatorias, dilata los vasos sanguíneos, disminuye el ritmo cardíaco y contrae los músculos lisos del pulmón. Las células enterocromafines de la mucosa gástrica también liberan histamina, la cual favorece la producción de ácido. La histamina se forma a partir de la histidina, almacenada en vesículas y liberada; más tarde es degradada por la histamina N-metil transferasa.

PURINAS

El ATP es almacenado en vesículas sinápticas y liberado por NE en neuronas vasoconstrictoras simpáticas. El ATP induce constricción cuando se aplica en forma directa al músculo liso. Los receptores de ATP P2X son canales de iones que permiten la entrada de Ca, también las células poseen GPCR P2Y. Estos receptores además se encuentran en el cerebro, como los receptores de adenosina P1.

PÉPTIDOS

Los neuropéptidos son polipéptidos pequeños sintetizados como precursores largos inactivos (propéptidos) y más tarde seccionados por endopeptidasas específicas. Puesto que son proteínas, son sintetizadas en el cuerpo de la célula y después transportadas en vesículas a las terminales. No hay un mecanismo de recaptación. Los péptidos se encuentran en concentraciones menores que otros neurotransmisores en las vesículas, pero su afinidad por sus receptores, los GPCR, es mayor. Los neuropéptidos son liberados de vesículas grandes de cubierta densa, mientras que otros neurotransmisores son excretados por vesículas más pequeñas y poco densas. En condiciones normales, los neuropéptidos actúan en concierto con neurotransmisores clásicos.

Poco se sabe de la función de muchos neuropéptidos del SNC, excepto de los péptidos opiáceos, **endorfina, encefalina** y **dinorfina,** implicados en la percepción del dolor. Se han identificado tres receptores opiáceos, en principio como sitio en que se unen a opiáceos sintéticos, como la **morfina.**

Hay muchos péptidos no opiáceos que son liberados por las neuronas. El péptido relacionado con el gen de la calcitonina (**CGRP**) y la **sustancia Y** se relacionan con el mantenimiento de la presión sanguínea. La hormona antidiurética (**ADH,** también conocida como **vasopresina**), ayuda al control de la recaptación de agua en los riñones. La **oxitocina,** la hormona luteinizante (**LH**) y la hormona estimulante del folículo (**FSH**) están implicadas en los procesos de la reproducción. La colecistocinina (**CCK**), la **gastrina** y el péptido intestinal vasoactivo (**VIP**) facilitan la digestión. Todas estas sustancias, y otras, han sido identificadas como neurotransmisores potenciales en el SNC.

Liberación sináptica

Los detalles del proceso de liberación sináptica están siendo investigados en forma activa. No hay duda de que el proceso es desencadenado por la elevación de los niveles de Ca citoplásmico. En numerosas sinapsis, cuando se llega un potencial de acción presináptico, el Ca entra a la terminal a través de los canales Ca_V. En algunas células sensoriales pequeñas no hay potenciales de acción y es el potencial generador sensorial el que abre dichos canales.

El ciclo de las vesículas sinápticas comprende llenado con transmisores, acoplamiento en una zona activa o sitio de liberación, fusión con la membrana de superficie y liberación del contenido, recuperación por endocitosis y, por último, recarga. En la figura 6-6 se ilustra cada paso del ciclo vesicular con un cambio en la posición de la vesícula. Sin embargo, en la realidad, en los estados de unión el movimiento es poco. En numerosas sinapsis, el sitio de liberación está del otro lado de un área postsináptica que contiene los canales sensibles al transmisor. En la unión neuromuscular (ver fig. 6-9), los canales Ca_V son adyacentes al sitio de liberación, de tal manera que al Ca interno le basta con elevarse de manera local para provocar la liberación.

En el acoplamiento y la fusión participan los **SNARE,** o proteínas receptoras-SNAP (proteína soluble de acoplamiento al factor sensible a N-etilmaleimida), presentes en ambas membranas antes de la fusión y se asocian en complejos de cubierta rígida durante la fusión. En la figura 6-7 se ilustra la manera en que la **sinaptobrevina v-SNARE** vesicular se adhiere a la **sintaxina t-SNARE** terminal y a **SNAP-25.** La sinaptobrevina es el sustrato de las endopeptidasas contenidas en la toxina botulínica y en la tetánica.

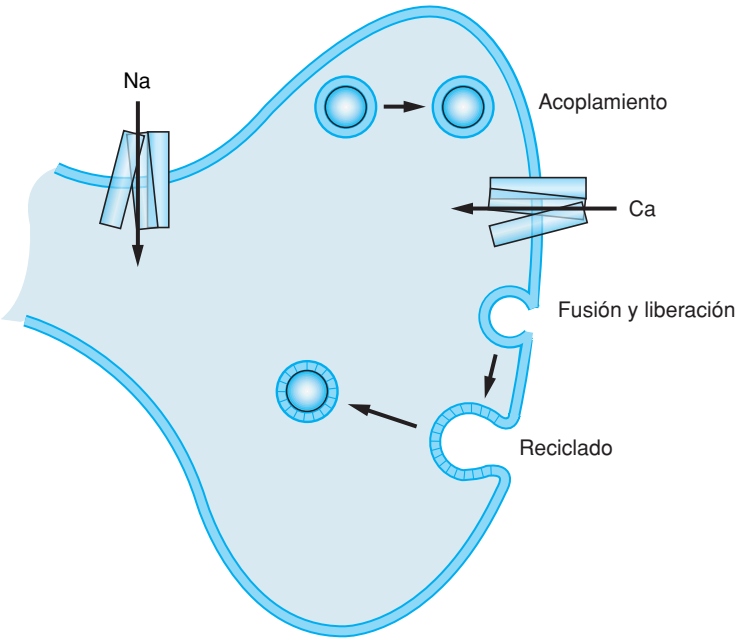


Figura 6–6. Canales implicados en la liberación sináptica.

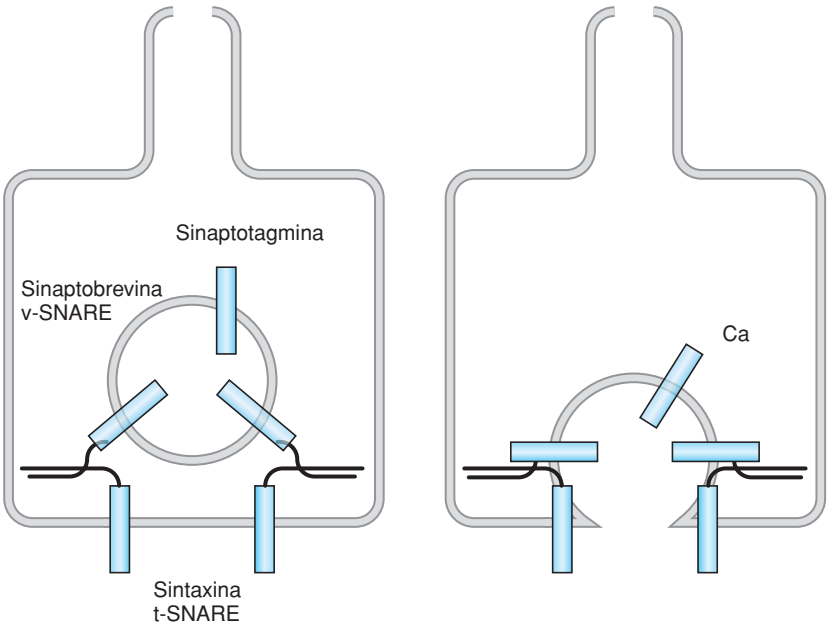


Figura 6–7. Posible mecanismo de la fusión de las vesículas.

La fusión estimulada por Ca requiere de la proteína de unión de Ca **sinaptotagmina,** que se encuentra en la membrana vesicular y se une al Ca. En un modelo propuesto se sugiere que el Ca permite que la sinaptotagmina se adhiera a la superficie de la membrana y jale ambas capas lipídicas para unirlas.

El proceso de reciclaje devuelve lípidos y proteínas al yacimiento vesicular. La vesícula es reconstituida como una fosa recubierta de **clatrina,** cuyas moléculas tienen la forma de un *triskelion,* o tres piernas dobladas. La clatrina forma una superficie cerrada cubierta con pentágonos que pincha la vesícula recuperada de la superficie.

Transporte axoplásmico

Todas las proteínas de la terminal presináptica se sintetizan en el cuerpo de la célula y son transportadas quizás un metro antes de ser útiles. Además, la neurona tiene mecanismos para transportar algunos materiales en reversa, de vuelta al cuerpo de la célula. Algunos de los mecanismos utilizados para este transporte son utilizados por otras células tanto para llevar materiales a la periferia de la célula como para el desplazamiento de los cromosomas durante la mitosis.

El transporte axoplásmico se divide en **ortógrado** o **retrógrado,** dependiendo de la dirección. El transporte ortógrado se divide, a su vez, en rápido (de 100 a 400 mm/día o de 1 a 5 µm/s) y lento (de 0.5 a 4 mm/día). El transporte rápido es para vesículas y mitocondrias, en tanto que el lento se observa en enzimas solubles y las que constituyen el citoesqueleto. El transporte retrógrado sólo es rápido.

El transporte axoplásmico rápido implica motores moleculares que hidrolizan el ATP y se desplazan por **microtúbulos,** cilindros largos y huecos de 25 nm de diámetro. Se utilizan dos clases diferentes de motores, **cinesinas** para el transporte ortógrado y las **dineínas** para el retrógrado. Los microtúbulos están polarizados, detectan la polaridad y se desplazan en pasos de 8 nm en la dirección apropiada. Los motores cuentan con dos "pies", o sitios de interacción con los microtúbulos, y exhiben **procesividad,** es decir, la habilidad para funcionar en forma repetida sin disociarse de su sustrato, el microtúbulo. Para adherir la carga al motor, se utilizan moléculas accesorias (fig. 6-8).

El transporte ortógrado rápido provee a la membrana de las proteínas necesarias en la terminal, tanto para las vesículas como para la membrana terminal. Además, durante el desarrollo, puede proveer de moléculas de adhesión celular que reconocen objetivos o los inducen. El transporte retrógrado puede devolver proteínas dañadas para la ruta endolítica y proporcionar información sobre eventos de señalización al cuerpo celular.

El transporte retrógrado es parte de la fisiopatología de numerosas enfermedades, entre otras, **poliomielitis, rabia, tétanos** y **herpes simple.** El herpesvirus entra en las terminales de los nervios periféricos y viaja de regreso al cuerpo de la célula, donde se duplica o entra en estado de latencia. Más adelante, puede regresar a la terminal nerviosa por transporte ortógrado y ponerse a disposición para infectar por contacto a otra persona. La toxina tetánica se transporta de manera retrógrada en neuronas motoras a las dendritas y después, por vía transináptica, a las terminales liberadoras de GABA y de glicina, donde inhibe la liberación sináptica.

El transporte axoplásmico es de gran importancia para la regeneración de los nervios después de una lesión del sistema nervioso periférico. En circunstancias normales, los nervios del SNC no se regeneran, aunque hoy en día, los investigadores tienen la esperanza de que esta situación pueda cambiar en el futuro. Si se secciona o destruye el axón de un nervio periférico, la porción distal morirá y experimentará una **degeneración walleriana**

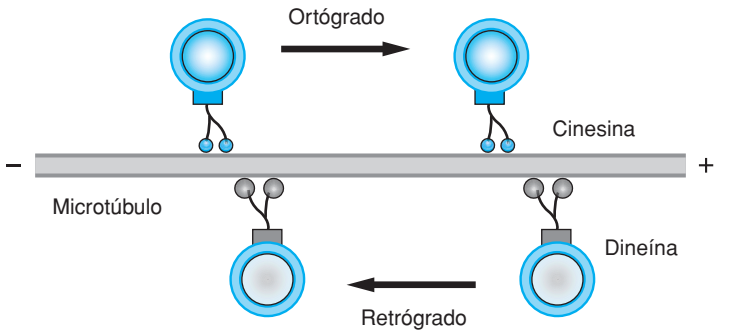


Figura 6–8. Transporte axoplásmico.

característica, en que el axón será reabsorbido en algunas semanas. Al cabo de pocos días, el cuerpo celular sufre una **reacción axonal,** a menudo llamada **cromatólisis,** dado el cambio de tinción que se presenta durante el análisis histológico. El nucleolo se alarga, el retículo endoplásmico rugoso, o ER (sustancia de Nissl), se dispersa y el núcleo es desplazado. Los genes han sido activados, el RNA, transcrito, y las proteínas, sintetizado. Cuanto mayor la distancia entre la lesión y el cuerpo celular, mayor la latencia, que indica que el transporte retrógrado está implicado en la señalización para iniciar la reacción axonal.

En el sitio de la lesión, el extremo unido al cuerpo celular se resella en horas, y en un día o dos aparecen brotes o yemas. La punta cortada se hincha con mitocondrias y ER liso. Los brotes crecen como fibras delgadas. Si la regeneración es exitosa, una de las nuevas fibras se abrirá camino a través de la vaina del nervio distal en proceso de degeneración y volverá a inervar el objetivo postsináptico. Después, el diámetro de la fibra aumentará y se remielinizará. La velocidad de crecimiento de las fibras es de alrededor de 1 mm/día, en el rango del transporte axonal lento. Esta cifra se utilizará para calcular los tiempos de recuperación.

PROCESOS POSTSINÁPTICOS

Hay varios receptores postsinápticos diferentes para cada transmisor, los cuales se distinguen por sus secuencias de aminoácidos y, en algunos casos, por su farmacología. Regiones diferentes del sistema nervioso tienen receptores característicos; en ocasiones, una célula postsináptica tiene múltiples tipos de receptores. Los receptores ionotrópicos son excitatorios o inhibitorios, según su selectividad iónica. Los receptores metabotrópicos en forma indirecta pueden hacer que los canales se abran o cierren, así como modular la actividad de las células en formas diferentes.

Los potenciales postsinápticos son llamados **potenciales postsinápticos excitatorios** (*excitatory postsynaptic potentials*, EPSP), si su efecto es hacer a la célula postsináptica más propensa a responder con un potencial de acción, o **potenciales postsinápticos inhibitorios** (*inhibitory postsynaptic potentials*, IPSP), si hacen que la célula postsináptica sea menos propensa a desencadenar un potencial de acción. Cada canal tiene un patrón de selectividad que permite que diferentes iones fluyan a través de ellos con mayor o menor facilidad. Esto significa que cada canal tendrá un potencial reverso, o habrá algún potencial en que no habrá flujo neto de iones a través del canal. Si el potencial de membrana es más positivo que el potencial reverso, habrá un flujo de

corriente neta hacia el exterior de la célula con tendencia a la hiperpolarización. Si la membrana es menos positiva o más negativa, la corriente fluirá hacia el interior y tenderá a despolarizar la célula. La corriente que fluye a través de los canales conduce al potencial de membrana hacia el potencial reverso para ese canal.

La mayor parte de las neuronas del SNC recibe una aportación de diferentes sinapsis que fluctúa en forma constante y su potencial de membrana no deja de cambiar. Si una sinapsis abre canales con un potencial reverso más positivo que el umbral para los potenciales de acción, producirán un EPSP. Si el potencial reverso es más negativo que el umbral, el resultado será un IPSP. Si un canal es permeable a un solo ion, el potencial reverso será el potencial de Nernst para ese ion (ecuación [3.4]). Si el canal es permeable a múltiples iones, su potencial reverso es el promedio ponderado de los potenciales de Nernst para sus iones (ecuación [3.6]).

Los canales nAChR y los gluR tienen más o menos la misma permeabilidad al Na y al K, su potencial reverso es cercano a −10 mV y producen EPSP al ser activados. Los $GABA_AR$ y los glyR son canales de Cl y su potencial reverso es más o menos de −80 mV. El mAChR cardíaco activa a un canal K_{ir}, el K_{ACh} mediante una proteína G; dicho canal posee un potencial reverso de −90 mV. Los canales de Cl y de K producen IPSP. Si por alguna razón la célula tiene una carga menor a −80 mV, los canales de Cl que se abren despolarizarán a la célula, pero seguirán trabajando para evitar que otros canales despolaricen aún más a la célula, hasta el umbral.

LA UNIÓN NEUROMUSCULAR —UNA SINAPSIS ESPECIALIZADA

Como es de fácil acceso, la unión neuromuscular (o mioneural) (fig. 6-9) es la sinapsis mejor estudiada y fuente de la mayor parte de los conocimientos sobre las sinapsis. En esta sección se describe su funcionamiento, articulando e ilustrando muchas de las ideas expuestas de forma abstracta con anterioridad. La unión neuromuscular es de gran importancia clínica. La **miastenia grave** es una enfermedad que incapacita a la unión neuromuscular. Hay otros padecimientos y numerosos fármacos y toxinas cuyo objetivo es dicha unión, que resulta conveniente para los anestesiólogos, pues les permite valorar la recuperación de la inmovilización muscular de un paciente sometido a cirugía.

Una sola neurona motora controla entre tres y 1000 células musculares, cada una de las cuales recibe información de una neurona motora. La combinación de la neurona motora y todas sus células musculares funciona como una **unidad motora.** En las personas sanas, un potencial de acción de la neurona motora producirá un EPSP extenso en todas sus células musculares, lo bastante grande como para exceder por mucho el umbral de las células musculares y producir potenciales de acción y contracción. El SNC regula el movimiento eligiendo las unidades motoras que serán activadas, así que unidades motoras pequeñas producirán movimientos más precisos.

En la terminal nerviosa, el axón pierde su vaina de mielina y se dispersa para formar la **placa terminal motora,** así llamada por su aspecto anatómico. Las terminales nerviosas tienen gran número de mitocondrias y de vesículas sinápticas de 40 nm de diámetro que contienen acetilcolina (ACh). La terminal nerviosa está separada del músculo por un espacio de 50 nm, llamado **hendidura sináptica,** la cual contiene una lámina basal. La membrana muscular contiene receptores de ACh (AChR), así como acetilcolinesterasa (AChE). En micrografías electrónicas de transmisión, tanto las membranas presinápticas como las posinápticas se ven engrosadas, lo cual indica la presencia de canales y otras proteínas.

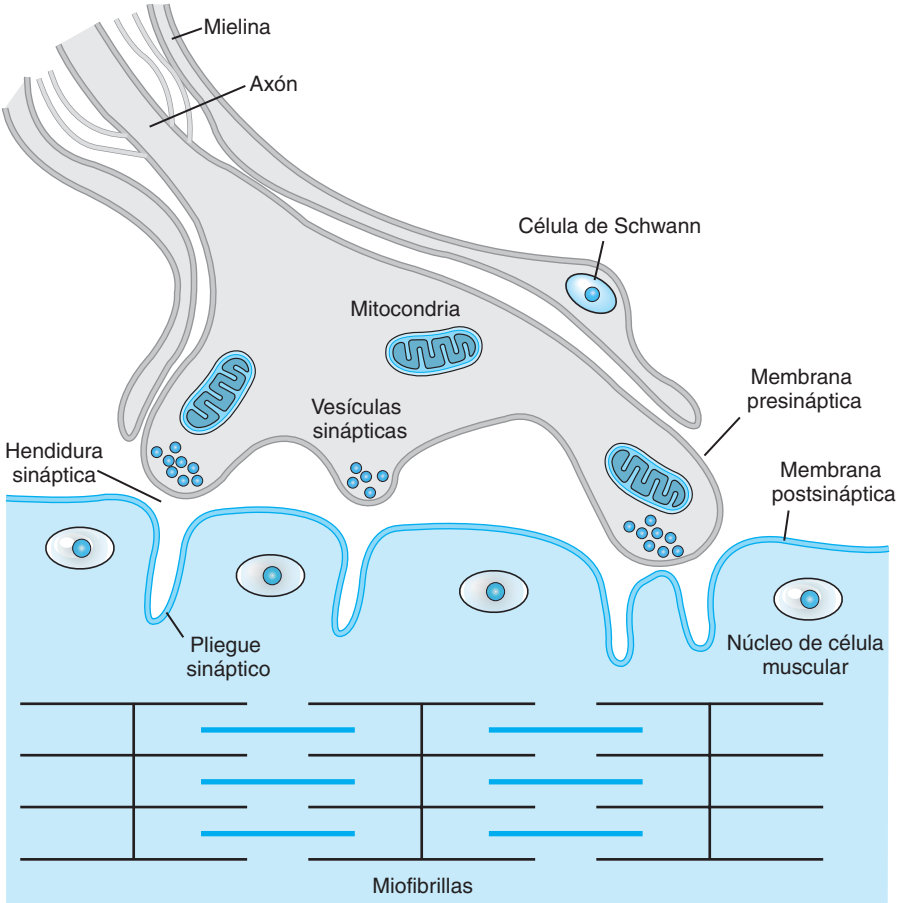


Figura 6–9. Unión neuromuscular.

La transmisión neuromuscular puede describirse como un proceso de 10 pasos: 1) un potencial de acción entra a la terminal presináptica; 2) la terminal nerviosa es despolarizada; 3) la despolarización abre los canales de Ca_V; 4) el Ca entra a la célula, desplazándose a favor de su gradiente electroquímico; 5) el Ca actúa en un sitio de liberación, con probabilidad en la sinaptotagmina, provocando la fusión de las vesículas sinápticas con la membrana presináptica; 6) cerca de 200 vesículas liberan ACh en la hendidura sináptica; 7) en la hendidura, la ACh puede (a) difundirse hacia fuera, (b) ser hidrolizada por AChE en acetato y colina, o (c) interactuar en la membrana postsináptica; 8) los AChR son bastante permeables a Na y a K y un poco a Ca, por lo tanto, una afluencia neta de carga positiva al interior de la célula muscular despolariza la membrana muscular en la región de la placa terminal; 9) cuando la membrana muscular es despolarizada hasta el umbral, se libera un potencial de acción, el cual se propaga en ambas direcciones hacia los extremos de la célula muscular (la relación entre la excitación muscular y la contracción se analizará en el capítulo 7), y por último, 10) la colina es reciclada en el interior de la terminal nerviosa, el Ca es bombeado fuera de la terminal y las vesículas son recicladas y recargadas.

Grabación del potencial de placa terminal

Si se inserta un microelectrodo en una fibra muscular cerca de la unión neuromuscular, se medirá un potencial de reposo cercano a −90 mV. Si el nervio es estimulado y se impide que se contraiga por estiramiento extremo (ver fig. 7-4), se observará que el potencial de membrana cambia, como se muestra en el trazo sólido del lado izquierdo de la figura 6-10. Si, en cambio, se coloca el electrodo a varios centímetros de la unión neuromuscular, se observará el trazo de potencial ilustrado a la derecha. Si disminuye la concentración de Ca en la solución, se incrementa la de Mg y el nervio vuelve a estimularse, el potencial de la unión neuromuscular cambiará, como se muestra en el trazo de línea punteada, en cuyo caso no habrá cambios en el potencial de membrana a varios centímetros de la unión neuromuscular.

El trazo sólido de la izquierda muestra un potencial de acción sobrepuesto en un potencial de placa terminal (EPP). Hay una despolarización inicial ocasionada por la entrada neta de carga positiva a través de los AChR activados por la liberación de ACh. Cuando el potencial alcanza alrededor de –50 mV, se inicia un potencial de acción. En concentraciones de Ca normales, el potencial de placa terminal es dos o tres veces mayor de lo necesario como para despolarizar la membrana muscular hasta el umbral.

El potencial de acción puro se observa en el trazo de la derecha, que puede ser registrado estimulando en forma eléctrica un extremo del músculo o colocando el electrodo de grabación a unos centímetros de la placa terminal. La línea discontinua de la izquierda muestra un potencial de placa terminal de amplitud reducida. El potencial de placa terminal no es visible a algunos centímetros de la placa terminal (derecha). La disminución de Ca extracelular reduce la liberación de ACh y, por lo tanto, se reduce el EPP. El incremento de Mg reduce la liberación de transmisor al reducir la entrada de Ca por los canales de Ca_V. Este efecto opuesto de Ca y Mg ha sido observado en todas las sinapsis químicas examinadas y se considera como una de las pruebas para identificar las sinapsis químicas.

Las concentraciones de Ca y Mg tienen efectos diferentes en la excitabilidad o el umbral para los potenciales de acción en las células nerviosas y musculares. La reducción de Ca hace a las células más excitables, o con un umbral

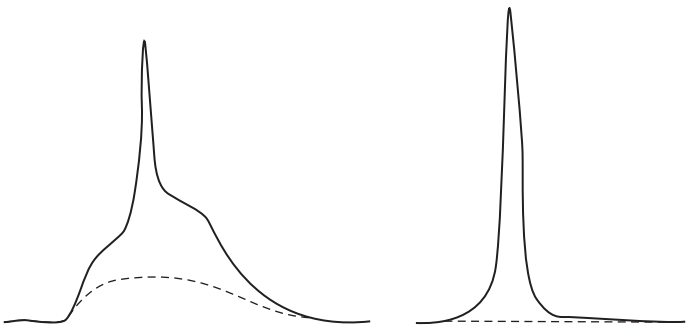


Figura 6–10. Potencial de placa terminal y potencial de acción en la unión neuromuscular (izquierda) y a 2 cm de distancia (derecha).

más negativo, o bien, requieren de una despolarización menor para alcanzar el umbral necesario para un potencial de acción. Este es un efecto en los canales de Na_V; en concentraciones bajas de Ca, dichos canales de Na_V se abren a potenciales más negativos. El Ca y el Mg ejercen una acción sinérgica en los canales Na_V, ya que sus acciones son opuestas en la transmisión neuromuscular. En clínica, los efectos de la hipocalciemia son hiperexcitabilidad y potenciales de acción espontáneos en nervios y músculos, los cuales se observan cuando aún hay suficiente Ca para soportar la liberación de suficiente ACh, de tal manera que cada potencial de acción nervioso produzca un potencial de acción muscular.

En el caso de concentraciones bajas de Ca y altas de Mg, el EPP no es suficiente como para alcanzar el umbral y liberar un potencial de acción, el cual se propaga en forma activa, mientras que el potencial de placa terminal se dispersa de manera pasiva y no será visible a unos cuantos centímetros de la unión neuromuscular. Estos dos potenciales son producidos por la actividad de diferentes canales con diferente farmacología. El curare bloqueará los AChR y el potencial de placa terminal sin afectar el potencial de acción observado después de la estimulación eléctrica directa del músculo. Una toxina del caracol cónico (μ-conotoxina) bloqueará el potencial de acción muscular pero no el potencial de placa terminal. La μ-conotoxina bloquea los canales de Na_V musculares, pero no los canales nerviosos de Na_V porque son producto de genes diferentes.

Si la relación Ca/Mg es lo bastante baja, la respuesta a la estimulación aparecerá como en la figura 6-11. Cada trazo representa la respuesta a un estímulo repetido cada cinco segundos. Tres de los trazos muestran un potencial de placa terminal pequeño; en la tercera prueba no hubo respuesta, en tanto que la primera muestra una elevación aproximada de 1 mV; en la segunda y cuarta respuestas se observa una elevación de alrededor de 0.5 mV. Cuando este experimento se repitió varias veces, se encontró que las respuestas se subdividían en unidades de respuesta cercanas a 0.5 mV, esto es, hubo numerosas respuestas de 0.5 mV, 1 mV y 1.5 mV, pero muy pocas respuestas con amplitudes intermedias. Además, en algunas ocasiones se presentaron respuestas espontáneas de 0.5 mV sin estimulación alguna, una ellas el cuarto trazo. Estos potenciales miniatura de placa terminal (MEPP) representan la respuesta postsináptica a la liberación de uno,

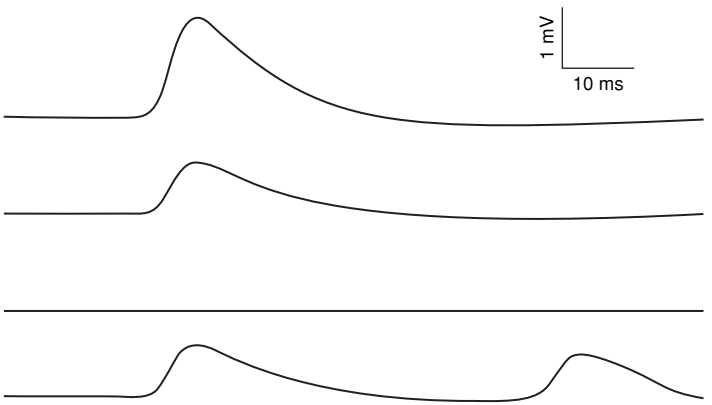


Figura 6–11. Potenciales miniatura de placa terminal.

dos o tres **cuantos** de ACh. Cada cuanto representa el contenido de una sola vesícula. No es posible conocer el número exacto de vesículas liberadas, sin embargo, es posible pronosticar el número promedio o el **contenido cuantal medio.** El EPP en condiciones normales de Ca/Mg es la respuesta a cerca de 200 cuantos.

El rango promedio de MEPP espontáneos es cercano a una vesícula por segundo. En un potencial de placa terminal normal, las 200 vesículas son liberadas en 1 ms, es decir, que la estimulación incrementó el rango de liberación 200 000 veces. Si el veneno de la araña viuda negra, o marrón (BWSV), es aplicado a una unión neuromuscular, la frecuencia de los MEPP se incrementa a algunos cientos por segundo durante unos 30 minutos y después se detienen. En total, cerca de 200 000 vesículas son liberadas, cifra equivalente al número de vesículas observadas en el microscopio electrónico en una unión neuromuscular no estimulada. Después del tratamiento con BWSV, no se observan vesículas. El BWSV paraliza agotando las vesículas sinápticas de las terminales nerviosas. Puede ser letal si se ponen en riesgo las terminales nerviosas que controlan la respiración.

Interacción transmisor-receptor

El receptor nicotínico de ACh localizado en la unión neuromuscular consta de cinco subunidades de cuatro segmentos TM cada una, de las cuales, dos son llamadas subunidades α y se adhieren a la ACh en las interfaces α-γ y α-δ ubicadas cerca de la porción superior de la molécula, alrededor de 5 nm del centro de la membrana. Más adelante, el canal sufre un cambio conformacional que se transmite a través de la molécula para abrir el poro, muy probablemente haciendo que los segmentos TM M2 se alejen del eje del poro, dilatándolo. El poro abierto permite la entrada de Na y K y, en menor medida, de Ca. El poro permanece abierto alrededor de 1 ms y unos 20 000 iones lo atraviesan a una velocidad de 2×10^7/s, o el equivalente de 3 pA. Si un solo AChR es capturado en un parche de membrana y se mantiene a un potencial de -90 mV, la aplicación de ACh provocará que el canal se abra y cierre en forma repetida, y cada apertura aparecerá como un pulso de corriente de 3 pA, de duración variable, en promedio, 1 ms. Un solo cuanto abre cerca de 2 000 canales, 200 alrededor de 400 000, y como una unión neuromuscular tiene muchos más, cerca de 20 millones, se utiliza sólo una pequeña fracción cada vez.

El número de canales abiertos es proporcional a la concentración de ACh al cuadrado y al número efectivo de receptores. La figura 6-12 representa un esquema cinético de la reacción. El receptor puede abrirse con una o dos moléculas de ACh unidas y se mantiene abierto por un lapso 10 veces mayor si se unen dos, o sea, la concentración de R*2ACh proporcional al cuadrado de la concentración de ACh.

$$\text{Número de canales abiertos} = k[R][ACh]^2 \qquad [6.1]$$

Figura 6–12. Esquema cinético de la reacción entre la acetilcolina y el receptor nicotínico de acetilcolina.

Desensibilización

Si un solo AChR es expuesto a ACh continuo por varios minutos, su respuesta será más lenta y se abrirá con menos frecuencia. Si se agrega ACh a la solución en que se encuentra la unión neuromuscular, el potencial de membrana del músculo se despolarizará, pero la respuesta alcanzará una cúspide y más tarde declinará, como se muestra en la figura 6-13. Esta declinación es llamada **desensibilización;** la molécula de AChR ha entrado a un estado de inactividad durante el cual no se abre. En cierta forma, este proceso es funcionalmente similar a la desactivación de los canales Na_v, excepto que el tiempo, el agente que causa la desactivación y las bases moleculares de los canales son por completo diferentes. Es probable que la desensibilización no ocurra en condiciones normales de uso de las uniones neuromusculares, sin embargo, puede llegar a ser un problema cuando se administren fármacos que bloqueen la acción de la acetilcolinesterasa. Un paciente con AChR desensibilizados puede paralizarse y ser incapaz de respirar debido a falta de AChR funcionales.

Algunos fármacos que actúan en la unión neuromuscular

El D-Tubocurare es un agente bloqueador neuromuscular clásico descubierto como veneno de flechas en Sudamérica. El curare se adhiere de manera reversible a los AChR e impide que la ACh abra los canales. Después de administrarlo, el EPP se reduce de tamaño, y si la cantidad es suficiente, se tornará tan pequeño como para perder la capacidad de liberar un potencial de acción, de forma similar a la línea discontinua de la figura 6-10, y la unión resultará bloqueada en forma efectiva; con dosis aún mayores, se puede eliminar el EPP. El curare reduce el EPP disminuyendo el número de receptores disponibles para responder a la ACh. Con frecuencia, durante la cirugía se utiliza curare o algún fármaco relacionado para inmovilizar los músculos, o bien para facilitar la intubación traqueal o la ventilación mecánica.

Las **anticolinesterasas,** como la **neostigmina,** se combinan con AChE y evitan la hidrólisis de la ACh para producir una EPP mayor. Para acelerar la recuperación de los efectos del curare y reducir los síntomas de miastenia grave (ver más adelante), se utiliza neostigmina, lo cual no carece de riesgos; la ACh en cantidades exageradas puede producir desensibilización de los receptores restantes. Por otra parte, el cuerpo utiliza ACh para disminuir el ritmo cardíaco y producir saliva, efectos que pueden ser potenciados mediante fisostigmina.

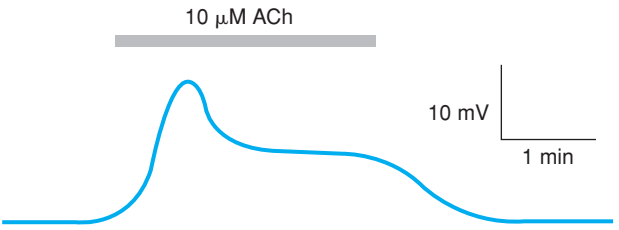


Figura 6–13. Desensibilización de los receptores de acetilcolina.

El **botulismo** es un envenenamiento que puede resultar letal ocasionado por ingestión de alimentos contaminados por la bacteria anaerobia *Clostridium botulinum*. Algunas de las toxinas liberadas por este organismo son endopeptidasas, que asimiladas por las células nerviosas, se adhieren a la sinaptobrevina e inhiben la liberación de transmisor. Las toxinas purificadas se utilizan en clínica para evitar la transmisión neuromuscular indeseable.

La serpiente *Bungarus* paraliza a su presa con **α-bungarotoxina,** la cual se adhiere en forma irreversible a los AChR y evita que se abran. En experimentos, la bungarotoxina se marca con una sustancia fluorescente para localizar e identificar nAChR.

Miastenia grave

La miastenia grave es una enfermedad autoinmunitaria relacionada con debilidad muscular y fatiga con el esfuerzo, caracterizada por destrucción de los AChR. Los pacientes suelen tener entre 10 y 30% de la cantidad normal de AChR. El tratamiento con anticolinesterasas incrementa la disponibilidad de la ACh, y por consiguiente, la probabilidad de que los AChR restantes sean activados (ecuación [6.1]). Existe el riesgo de administrar demasiada anticolinesterasa, provocar la desensibilización de los AChR e incrementar la debilidad. Si esta debilidad se confunde con un tratamiento insuficiente, tendrá lugar un ciclo trágico de retroalimentación positiva que conducirá a una crisis miasténica.

Síndrome de Lambert-Eaton

El síndrome de Lambert-Eaton se observa con una enfermedad autoinmunológica que reduce el número de canales de Ca_V de la terminal presináptica. Tras el esfuerzo prolongado, estos pacientes recuperan la fuerza, a diferencia de los pacientes afectados por miastenia. Al prolongarse los potenciales de acción presinápticos con fármacos que bloquean los canales de K_V, como la diaminopiridina, se pueden aliviar algunos de los síntomas. La despolarización prolongada abre los canales de Ca_V restantes durante un lapso mayor, permitiendo la entrada de más Ca y, por lo tanto, una mayor liberación. Si se realiza el experimento mostrado en la figura 6-11 en estas uniones neuromusculares, se observará que el contenido cuantal es menor, o lo que es lo mismo, liberarán un menor número de vesículas por estímulo, al contrario de la miastenia grave, en la cual se observa el mismo número de cuantos, pero MEPP más pequeños, la despolarización para cada cuanto.

Estimulación repetitiva

La cantidad de transmisor liberada por una sinapsis no es constante de impulso a impulso y depende de los antecedentes históricos de la actividad. Si el nervio que conduce a una unión neuromuscular es estimulado una vez cada 10 s o más despacio, siempre liberará alrededor de 200 vesículas, pero si el rango de estimulación cambia en forma abrupta a 50/s, cerca del rango utilizado por el SNC para provocar una contracción muscular normal, la cantidad liberada por impulso se incrementará en el primer medio segundo y disminuirá más adelante (fig. 6-14). El incremento, llamado **facilitación,** se relaciona con un incremento del calcio residual en la terminal nerviosa. La disminución, llamada **depresión,** en apariencia refleja una carencia de vesículas en los sitios de liberación.

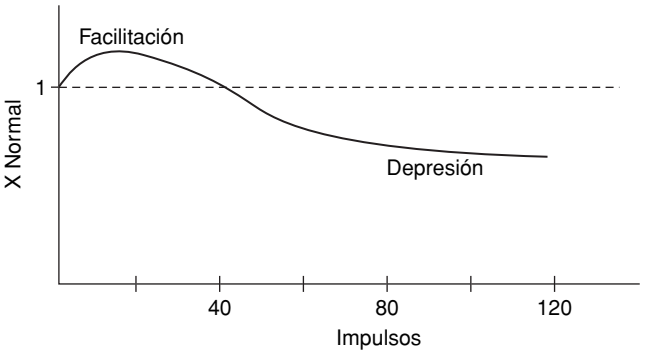


Figura 6–14. Facilitación y depresión de la transmisión sináptica en la unión neuromuscular.

Esta variación no afecta el funcionamiento de una unión neuromuscular normal. Cada uno de estos impulsos nerviosos libera suficiente ACh como para producir un EPP lo bastante grande para desencadenar un potencial de acción muscular. No obstante, en el paciente miasténico la transmisión neuromuscular puede ser funcional sólo al principio del esfuerzo y experimentar debilidad conforme ocurre la depresión con un esfuerzo prolongado, hasta que la cantidad de ACh liberada disminuye por debajo de la cantidad necesaria para desencadenar un potencial de acción muscular. El cloruro de edrofonio (**Tensilón**) se utiliza con frecuencia para detectar miastenia grave en pacientes que presentan debilitamiento rápido cuando se les pide que realicen una contracción sostenida.

Potenciación postetánica

Cuando se detienen los 50 estímulos por segundo, se incrementa la cantidad de transmisor que puede ser liberado por un solo impulso nervioso (fig. 6-15). El nervio fue estimulado una vez cada 30 s antes y después de la estimulación tetánica. Durante el tétanos, la liberación se incrementó y disminuyó, como en la figura 6-14. Después del tétanos, conforme la sinapsis se recupera de la depresión, se observa una potenciación postetánica (*posttetanic potentiation*, PTP) que dura varios minutos. La PTP también se relaciona con un incremento en la concentración de Ca residual en la terminal nerviosa, pero la velocidad de aparición y la declinación de la PTP son más lentas que la facilitación.

La PTP se utiliza como procedimiento diagnóstico después de procedimientos quirúrgicos en que se utilizan curare u otros agentes bloqueadores neuromusculares para evitar movimientos no deseados. El anestesiólogo administrará al paciente inhibidores de la anticolinesterasa, pero desea saber cuándo ha administrado la cantidad suficiente de inhibidor para evitar una sobredosis y desensibilizar los AChR. El anestesiólogo repetirá el experimento mostrado en la figura 6-15, estimulando la rama tenar del nervio mediano del paciente y sentirá la fuerza de contracción de los músculos tenares. Se administran dos descargas antes del tétanos y una descarga 30 s después; si el efecto del curare es profundo, ninguna de las dos producirá una contracción palpable. Conforme aumente la disponibilidad de ACh por el bloqueo de la esterasa, el estímulo posterior al tétanos provocará una respuesta mayor que los dos estímulos

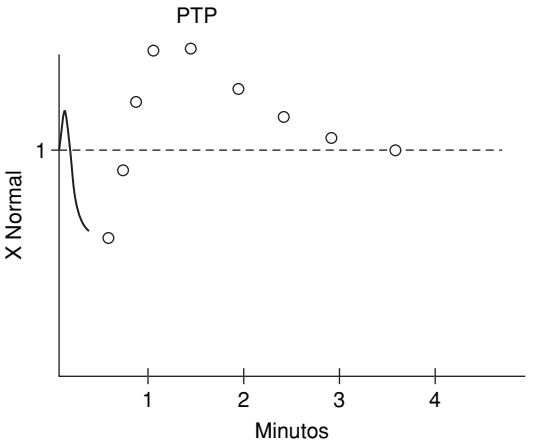


Figura 6–15. Potenciación postetánica (PTP) de la transmisión sináptica en la unión neuromuscular.

anteriores, pues será el primer estímulo con un EPP lo bastante grande como para excitar al músculo. Cuando se ha administrado esterasa suficiente, las tres respuestas serán iguales debido a que los tres EPP estarán por arriba del umbral de activación muscular.

Sinapsis autonómicas

El sistema nervioso autónomo (ANS, *autonomic nervous system*) tiene dos divisiones, ambas con dos sinapsis fuera del SNC (fig. 6-16). La más cercana se conoce como **sinapsis ganglionar.** Los nervios que entran y salen de los ganglios se llaman **preganglionares** y **posganglionares.** Los ganglios simpáticos yacen en una cadena adyacente a la columna vertebral, en tanto que los parasimpáticos están más cerca de los órganos blanco en que ocurre la segunda sinapsis. Las segundas sinapsis se encuentran sobre músculos lisos, células cardíacas o células glandulares. Numerosos tejidos reciben tanto inervación simpática como parasimpática.

El transmisor primario en la sinapsis ganglionar de ambas divisiones es la ACh. Los receptores son nAChR nicotínicos, que son pentámeros heteroméricos producto de genes relacionados con los nAChR de los músculos esqueléticos, aunque diferentes. Los receptores ganglionares son menos sensibles al curare y es más fácil bloquearlos con hexametonio. El transmisor posganglionar primario del sistema nervioso simpático es la norepinefrina (NE), y en las células postsinápticas hay dos categorías de GPCR llamados receptores α adrenérgicos y receptores β adrenérgicos. El receptor posganglionar primario de la división parasimpática es la ACh y los receptores son mAChR muscarínicos, los cuales también son GPCR pero por lo general con proteínas G diferentes a las de los receptores de NE.

Suele decirse que el comportamiento de las sinapsis ganglionares es similar al de la unión neuromuscular, pero la situación es más complicada debido a que las neuronas postsinápticas poseen dendritas con más de una terminal nerviosa postsináptica. A través de la observación de los transmisores peptídicos que se encuentran en estas células, además

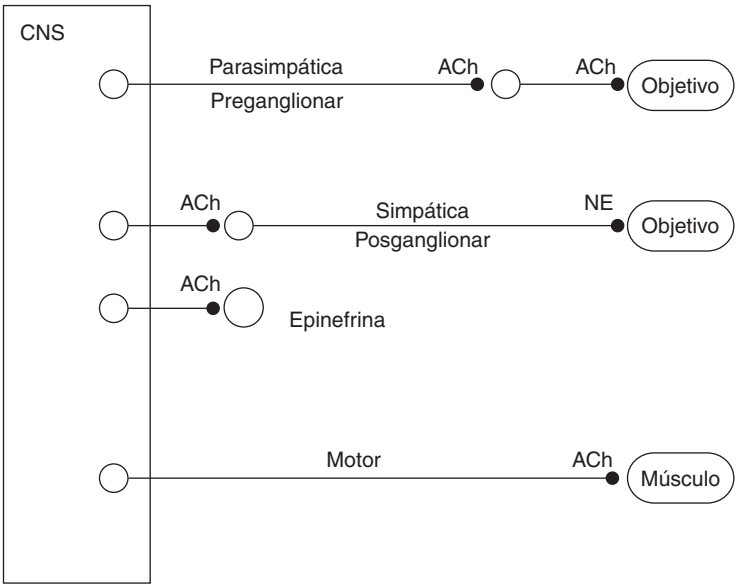


Figura 6–16. Vista esquemática de las fibras eferentes del sistema nervioso autónomo y de las neuronas motoras.

de sus transmisores clásicos, se han detectado diferentes subpoblaciones de células presinápticas y postsinápticas. Las células posganglionares tienen también mAChR que producen un EPSP lento cerrando un canal de K. Asimismo, en los ganglios inervados por fibras preganglionares hay células pequeñas intensamente fluorescentes (SIF) que liberan NE o dopamina. Con todo, parece que en los ganglios debe tener lugar algún procesamiento de datos, además del sencillo circuito de transmisión de señales observado en la unión neuromuscular.

Las sinapsis entre células posganglionares y los órganos terminales son diferentes a la unión neuromuscular. Los procesos presinápticos son similares, pero las células posganglionares hacen sinapsis **"en passant".** Las vesículas son observadas en varicosidades del nervio presináptico, que continúan a otras varicosidades antes de llegar a su terminal.

La activación de los mAChR por el ANS incrementa el tono y la motilidad GI y de la vejiga urinaria, así como la sudoración y la salivación; asimismo, disminuye el ritmo cardíaco y la presión sanguínea. El ANS activa a los receptores adrenérgicos α, β_1 y β_2; los receptores α adrenérgicos incrementan la presión sanguínea. Los receptores β_1 adrenérgicos incrementan el ritmo cardíaco, la fuerza de contracción y la presión sanguínea. Los receptores β_2 adrenérgicos dilatan los bronquiolos pulmonares. El mecanismo de los efectos de estos receptores en el músculo cardíaco y el músculo liso se describen en el capítulo 7.

Para controlar estos procesos se han utilizado numerosos fármacos agonistas y antagonistas, algunos con más especificidad que otros, de modo que hay α agonistas específicos y β bloqueadores específicos. Las anfetaminas y la cocaína ejercen un efecto adrenérgico indirecto al estimular la liberación de NE. Algunos compuestos, como la efedrina, producen efectos adrenérgicos directos e indirectos. La atropina es el antagonista

arquetípico de los mAChR; sus efectos son opuestos a los atribuidos a la ACh antes mencionada. En múltiples sitios se presenta una liberación tónica de ACh y NE del ANS, de manera que el bloqueo de un grupo de receptores puede producir efectos similares a los de la activación de otro grupo.

SINAPSIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El SNC humano contiene miles de millones de neuronas con trillones de sinapsis entre ellas. Una sola neurona puede tener miles de entradas excitatorias e inhibitorias; algunas de las de mayor tamaño pueden tener más de 100 000 terminales. Con el fin de acomodar esta **convergencia** de entradas sinápticas, la mayor parte de las neuronas cuenta con un árbol dendrítico que amplía en forma considerable el área disponible para el contacto sináptico. El cuerpo de la célula (**soma**) y la región inicial del axón (**cono axónico**) integran las señales sinápticas entrantes y determinan en qué momento y con qué frecuencia la neurona liberará potenciales de acción (fig. 6-17). El axón transporta la salida de la neurona al siguiente grupo de neuronas o a las células musculoesqueléticas, si es una neurona motora. En condiciones normales, del cuerpo celular sale un solo axón, pero más adelante se ramifica para permitir que la neurona establezca una sinapsis con muchas otras células. Esta **divergencia** de información, combinada con la convergencia de numerosas entradas

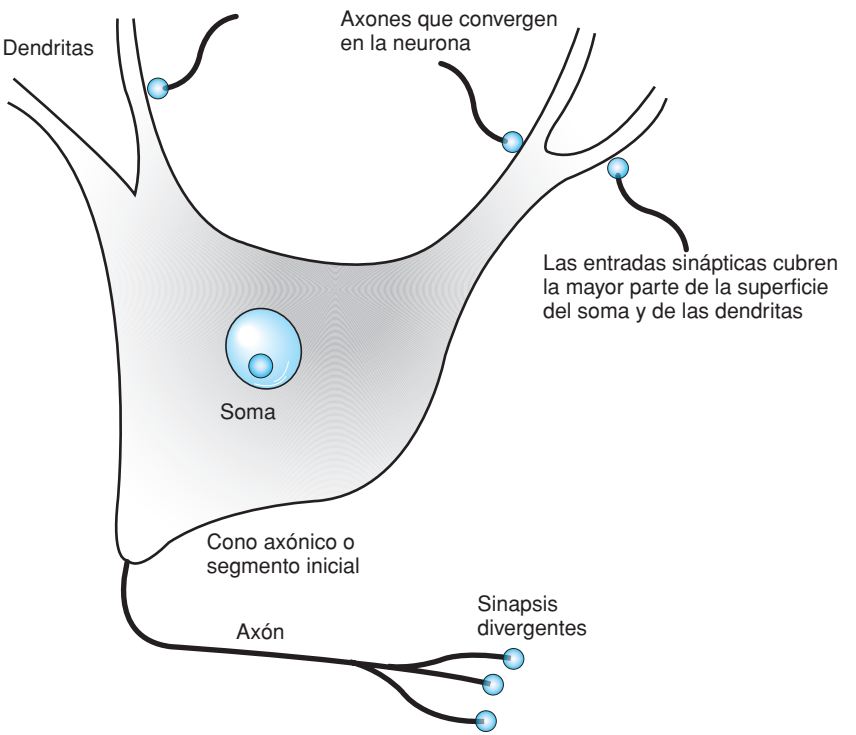

Dendritas
Axones que convergen en la neurona
Las entradas sinápticas cubren la mayor parte de la superficie del soma y de las dendritas
Soma
Cono axónico o segmento inicial
Axón
Sinapsis divergentes

Figura 6–17. Convergencia y divergencia de las sinapsis en el sistema nervioso central.

de una neurona, proporciona al SNC gran parte de su capacidad de procesamiento de información.

Cada neurona del SNC actúa como una o varias computadoras pequeñas. Mientras cada célula procesa su información en milisegundos, millones de veces más rápidamente que la unidad procesadora central de una computadora moderna, los miles de millones de neuronas que operan en paralelo hacen que el SNC brille en comparación. El SNC es capaz de crear cada pensamiento de la historia registrada mientras regula en forma simultánea la marcha y la masticación de una goma de mascar, las sinapsis lo hacen posible. El aprendizaje y la memoria se deben a a la modificación de las sinapsis.

Hay dos tipos generales de sinapsis en el sistema nervioso central, las eléctricas y las químicas. Las **sinapsis eléctricas** operan por un flujo de corriente eléctrica directa de la neurona presináptica al interior de la neurona postsináptica, a través de canales de uniones en brecha entre las membranas de ambas células (fig. 6-18). No hay neurotransmisores implicados, y las sinapsis eléctricas pueden presentar menos demoras sinápticas que las sinapsis químicas. No obstante, a diferencia de las sinapsis químicas, las sinapsis eléctricas no pueden amplificar la señal ni revertir la dirección del flujo de corriente. Las uniones en brecha, que hacen las veces de sinapsis eléctricas y permiten el flujo selectivo de potenciales de acción de una célula a otra, también conectan células del corazón y de algunos tipos de músculo liso.

Hay dos tipos generales de sinapsis químicas en el SNC, excitatorias e inhibitorias. Las sinapsis excitatorias generan EPSP que despolarizan la membrana en dirección del umbral. Las sinapsis inhibitorias generan IPSP que hiperpolarizan la membrana o resisten la despolarización hacia el umbral. Cada uno de estos tipos de sinapsis puede subdividirse en canales quimiosensibles a iones (o receptores ionotrópicos) y canales de iones ligados a proteína G (o canales metabotrópicos). En general, los canales de iones quimiosensibles dan lugar a eventos sinápticos rápidos que duran unos cuantos milisegundos, en tanto que los canales de iones ligados a proteína G son capaces de producir efectos que persisten cientos de milisegundos.

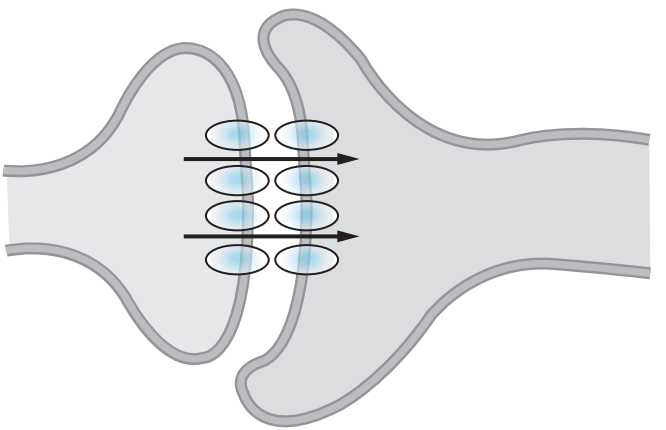


Figura 6–18. Sinapsis eléctrica.

INTEGRACIÓN DE CORRIENTES SINÁPTICAS

Las sinapsis excitatorias e inhibitorias inyectan corriente (positiva o negativa) a las células. Estas corrientes fluyen hacia el interior del cuerpo celular y se suman. Los PSP se dispersan en forma pasiva al sitio de iniciación de espiga o a la parte de la célula con el umbral más bajo debido a las propiedades de cable de la célula. Las sinapsis más distales sufrirán un decremento, respecto de las más cercanas al sitio. La célula produce el sitio de iniciación de la espiga controlando la densidad local de los canales de Na_V. Con frecuencia el sitio de iniciación de la espiga es el cono axónico, cerca del inicio del axón (fig. 6-17), o el primer nodo de Ranvier.

Debido a que los PSP pueden durar pocos o muchos milisegundos, pueden sumarse aunque no ocurran de manera sincrónica; a este fenómeno se le llama **suma temporal.** Los efectos de las sinapsis en lugares diferentes de la misma célula postsináptica también pueden sumarse, lo cual se denomina **suma espacial.** La suma espacial es ponderada de manera inversa por la distancia entre la sinapsis y el sitio de iniciación del potencial de acción.

La figura 6-19 es una representación esquemática de una sinapsis química del SNC. El diámetro aproximado de la terminal presináptica es de 1 μm, y contiene mitocondrias y vesículas sinápticas cargadas con neurotransmisores. La despolarización de la terminal abre los canales de Ca_V y permite que el Ca fluya a favor de su gradiente electroquímico, actúe en la sinaptotagmina y desencadene la fusión de algunas vesículas con la membrana presináptica para expulsar el neurotransmisor por exocitosis. Más adelante, la membrana se recicla y se recargan las vesículas. Los receptores postsinápticos suelen encontrarse en protrusiones de las dendritas, llamadas espinas, aunque también pueden estar en el eje dendrítico, el cuerpo celular de la neurona y otras terminales sinápticas.

Las sinapsis del SNC comparten muchas características con la unión neuromuscular, pero difieren en varios aspectos importantes. Las sinapsis del SNC son mucho más pequeñas y liberan mucho menos vesículas, por lo general menos de cinco por impulso, respecto de las 200 que se liberan en la placa terminal motora. En el SNC, las hendiduras sinápticas son más angostas, cercanas a 20 nm, y las caderinas y otras moléculas de adhesión celular atraviesan el espacio. La ACh es el transmisor de la unión neuromuscular, por otro lado, en el SNC hay una amplia variedad de transmisores. El potencial de placa terminal siempre

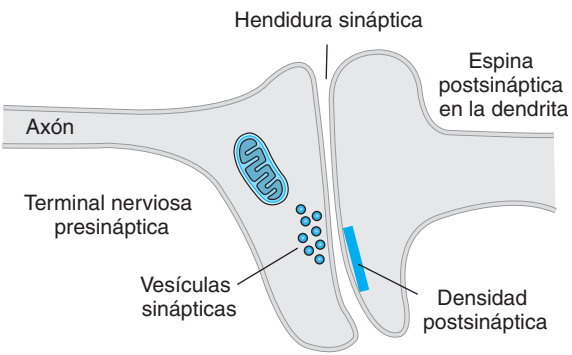


Figura 6–19. Sinapsis del sistema nervioso central.

es excitatorio y lo bastante amplio como para llevar a la membrana muscular al umbral; las sinapsis del SNC son excitatorias o inhibitorias y se llega al umbral por la combinación de cientos de EPSP.

En el SNC hay algunas sinapsis excepcionales. En el cerebelo, un axón de fibras trepadoras puede desarrollar docenas de sinapsis en una célula de Purkinje. En el cáliz de Held, de la ruta auditiva, la terminal presináptica forma un capuchón con pedúnculos en forma de dedo que envuelven a la neurona postsináptica y cubren más o menos el 40% de su soma. En estas dos sinapsis, un solo impulso presináptico libera cientos de cuantos, de modo que el EPSP resultante es lo bastante amplio como para liberar un potencial de acción postsináptico.

El **glutamato** constituye el principio neurotransmisor excitatorio del SNC. Son muchos los receptores postsinápticos de glutamato, ya sea canales o GPCR. Los primeros se agrupan en dos clases principales, canales **NMDA** y **no-NMDA,** según su sensibilidad al agonista sintético N-metil-D-aspartato. Ambos tipos responden al glutamato. Los canales no-NMDA pueden ser llamados canales **AMPA,** canales de **quiscualato** o canales de **cainato,** en función de los agonistas no fisiológicos que los abren. Los canales no-NMDA suelen generar EPSP rápidos que duran unos 5 ms.

Cuando son activados por el glutamato, los canales no-NMDA permiten el flujo de Na y K a través de sus poros. Cada ion se desplaza en la dirección que tenderá a conducir el potencial de membrana a su potencial de equilibrio de Nernst. Como ambos están en movimiento, el potencial de membrana tiende a aproximarse al promedio de los dos potenciales de equilibrio, cercanos a −10 mV. Este potencial, en el cual las dos corrientes iónicas son iguales, se conoce como potencial reverso para el canal. Cuando estos canales se abren a potenciales más negativos que el potencial reverso, dominará la tendencia del Na a entrar a la célula y la membrana se despolarizará hacia el potencial reverso. Si el potencial inicial fuera más positivo que el reverso, los iones de potasio dominarían y la célula se hiperpolarizaría hacia el potencial reverso.

Los canales receptores NMDA generan EPSP que duran cientos de milisegundos, y abiertos, permiten el flujo de Na, K e incluso Ca a través de sus poros. En presencia de glutamato, los canales NMDA se abren sólo si la célula postsináptica también es despolarizada por otros medios. Este doble control de la entrada de Ca desempeña un papel fundamental en el aprendizaje, como se analizará más adelante.

En el cerebro, el ácido γ-aminobutírico (**GABA**) es el principal transmisor inhibidor. La **glicina** es un transmisor inhibitorio del tallo cerebral y la médula espinal. El GABA abre los canales **$GABA_A$** en forma directa, los cuales permiten el paso de iones de Cl a través de sus poros. El GABA también es susceptible de inhibir por medio de los receptores **$GABA_B$,** que son GPCR que conducen a la apertura de los canales de K. El potencial reverso para los canales $GABA_A$ se encuentra en el potencial de Nernst para el Cl, de alrededor de −80 mV. Si la membrana es más positiva que el E_{Cl}, el Cl entrará en la célula y tornará más negativo al potencial de membrana, restando probabilidades de que se inicie un potencial de acción.

Las **benzodiacepinas,** como el diacepam (**Valium**), y los **barbitúricos,** incrementan la probabilidad de apertura de los $GABA_AR$ activados. Ambos han sido usados como sedantes y anticonvulsivos. Los **anestésicos generales,** como éter, cloroformo y halotano, incrementan la duración de los IPSP y reducen la amplitud y la duración de los EPSP.

NEUROTRANSMISORES MODULADORES DEL SNC

En el SNC, ACh, NE, dopamina y serotonina actúan sobre todo como moduladores difusos de actividad, lo contrario de involucrarse en tareas específicas discretas. Cada uno de estos neurotransmisores posee su propio grupo de neuronas y objetivos, algunos de los cuales pueden contactar a más de 100 000 neuronas postsinápticas. Los receptores postsinápticos son metabotrópicos y modifican la capacidad de respuesta de las neuronas postsinápticas a través de las rutas de segundos mensajeros. Aunque también hay nAChR inotrópicos en el SNC, pero los mAChR son de 10 a 100 veces más numerosos. Los sistemas moduladores de ACh y NE forman parte del sistema activador reticular ascendente que despeja la región frontal del cerebro en respuesta a estímulos. De manera general, los sistemas moduladores desempeñan una función importante en el SNC, similar a la del ANS en el resto del cuerpo.

INHIBICIÓN PRESINÁPTICA

Algunas sinapsis del SNC inciden en forma directa en otras terminales sinápticas, más que en dendritas o cuerpos celulares (fig. 6-20). La terminal A libera GABA en la terminal B, activando los canales de Cl que tienden a hiperpolarizar la terminal B. Si llega un potencial de acción a B mientras los canales de Cl se encuentran abiertos, la amplitud del potencial de acción se reducirá y se abrirá un número menor de canales de Ca_V, se liberarán menos vesículas por la terminal B y el efecto será similar en la neurona C.

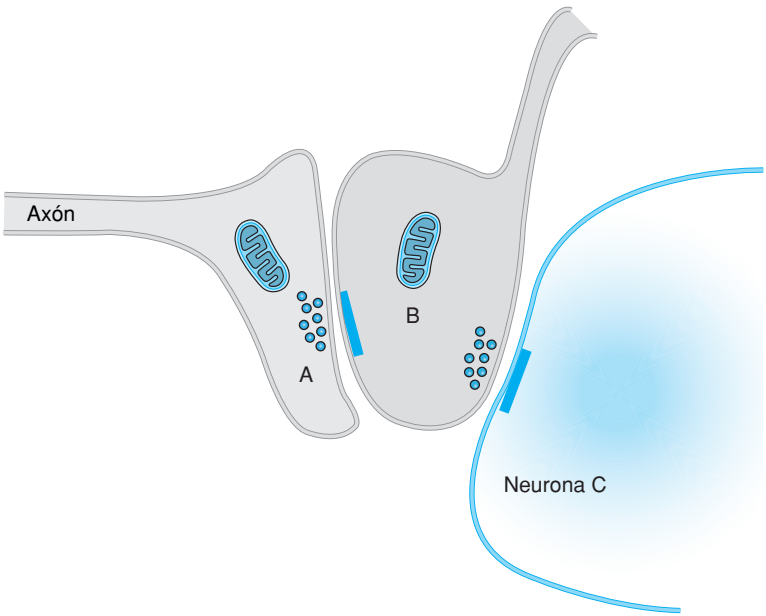


Figura 6–20. Inhibición presináptica.

Transmisores químicos difundidos retrógrada y libremente

Además de los transmisores clásicos liberados de las vesículas y que se adhieren a receptores, en el SNC hay mensajeros químicos con una forma de operar diferente. El **óxido nítrico** (**NO**) no se almacena, sino que se produce cuando se necesita. Esta sustancia puede difundirse con libertad a través de las membranas celulares del interior de una célula (por lo general un cuerpo celular postsináptico) al interior de otras células (a menudo terminales presinápticas), donde modifica algunas reacciones químicas. El NO puede difundirse a numerosas terminales presinápticas vecinas. Se elimina de los tejidos uniéndose a la hemoglobina.

La **anandamida,** canabinoide endógeno, también es producida en las células postsinápticas sólo cuando se necesita, y llega al espacio extracelular mediante un proceso no vesicular. Se une a los **receptores de canabinoides** (**CB1**) presinápticos, que son GPCR y pueden influir en la liberación subsiguiente de neurotransmisores tradicionales.

Activación repetida de células nerviosas

Si un axón o una célula muscular es sujeto de una despolarización constante, responderá con uno o tal vez dos potenciales de acción y dejará de activarse porque los canales de Na_V se desactivan y tienen que pasar un lapso cerca del potencial de acción para recuperarse. Muchas células del SNC y las terminales nerviosas sensoriales de adaptación lenta responderán a la despolarización sostenida con una cadena de potenciales de acción de alrededor de 50/s, merced a los canales de Ca_V y los de K activados por Ca. La despolarización del potencial de acción abre los canales de Ca_V y el Ca entrante abre los canales de K activados por Ca, adhiriéndose a la porción intracelular de la molécula. Más adelante, el canal de K activado por Ca permite que salga el K y que el potencial de membrana se aproxime a E_K para una hiperpolarización duradera, lo bastante larga como para permitir que los canales de Na_V se recuperen de la desactivación (fig. 6-21). El balance entre el estímulo sostenido y la velocidad a la que el Ca es eliminado de los canales de K activados por Ca determinan el rango de activación.

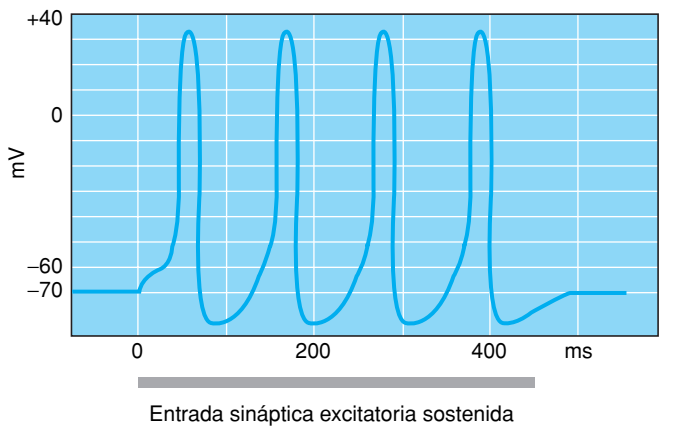


Figura 6–21. Activación repetida de una neurona motora.

Aprendizaje, memoria y plasticidad sináptica

La base celular del aprendizaje y la memoria es la remodelación funcional de las conexiones sinápticas, a menudo denominada plasticidad sináptica, que incluye la memoria **explícita** o **declarativa,** cuando una persona puede recordar y describir algunos hechos o eventos del pasado, y la memoria **implícita** o **procedural,** como en una habilidad motora aprendida. La memoria suele subdividirse en memoria de **corto plazo,** de minutos a horas, y memoria de **largo plazo,** de días a toda una vida. La formación de la memoria de corto plazo implica la modificación de proteínas existentes, a menudo por fosforilación. Los cambios de la memoria de largo plazo incluyen activación de genes, síntesis de proteínas y disposición espacial de la membrana, con formación o resorción de terminales presinápticas, o ambas, y de espinas postsinápticas. En algunos estudios se ha demostrado que el volumen de la corteza cerebral dedicada a una tarea determinada se incrementa con entrenamiento específico.

El fenómeno de aprendizaje celular más estudiado es la **potenciación de largo plazo** (*long-term potentiation*, LTP) en las sinapsis del hipocampo. El **hipocampo** es necesario para la formación de nuevas memorias de largo plazo. Si ambos hipocampos se afectan, el sujeto vivirá en forma continua en el presente y no recordará los eventos posteriores a la lesión. En el hipocampo, la LTP ocurre en las sinapsis del glutamato, entre las células presinápticas CA3 y las postsinápticas CA1. La LTP y la **depresión de largo plazo** (*long-term depression*, LTD) relacionada, también ocurren en otras regiones del SNC. El experimento clásico es similar a la demostración del PTP ilustrado en la figura 6-15; la sinapsis se pone a prueba con poca frecuencia, se somete a estimulación de alta frecuencia y se vuelve a probar con poca frecuencia. A diferencia del PTP, que desaparece en unos minutos, con la LTP, la potenciación perdura durante horas o días (fig. 6-22).

A diferencia de los PTP, la LTP es sobre todo un evento postsináptico, no es necesario estimular con alta frecuencia las terminales presinápticas, la despolarización de la célula postsináptica y la estimulación presináptica también inducirán la LTP. Esta respuesta a pares de entradas hace pensar que la LTP es una de las bases del aprendizaje **asociativo.** Hay dos tipos de receptores de glutamato en las membranas postsinápticas,

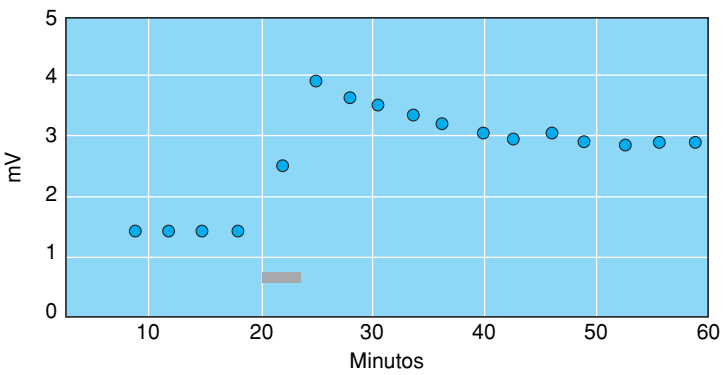


Figura 6–22. Potenciación de largo plazo.

AMPA (no-NMDA) y NMDA. Durante la estimulación dispar de baja frecuencia, sólo los receptores AMPA son activados; los receptores NMDA son ensamblados por iones de Mg externos. Los canales receptores AMPA son permeables a Na y a K; cerca del potencial de reposo, la afluencia de Na al interior de la célula resulta favorecida. Cuando la membrana postsináptica es despolarizada, ya sea por estimulación sináptica de alta frecuencia o por inyección de corriente a la célula postsináptica, el Mg es expulsado de los receptores NMDA, que responden al glutamato y permiten la entrada de Na y Ca a la célula. La elevación de Ca desencadena una serie de eventos bioquímicos que conducen a la inserción de más receptores AMPA en la membrana postsináptica.

La LTP se ha relacionado con el aprendizaje de ratas utilizando un laberinto de agua; las ratas a las cuales se les extraen por medios quirúrgicos los hipocampos, no memorizan el laberinto, tampoco las que han sido tratadas con antagonistas específicos para los canales receptores NMDA. Hay otros ejemplos de plasticidad sináptica en diversas regiones del cerebro, y de seguro hay más, incluida la acción retrógrada del NO o de la anandamida.

CONCEPTOS CLAVE

1. *Las sinapsis pueden ser químicas o eléctricas. Las sinapsis químicas pueden ser excitatorias o inhibitorias.*
2. *En las sinapsis químicas, la terminal presináptica empaqueta neurotransmisores en vesículas. Cuando la sinapsis es activada, el contenido de las vesículas es liberado y más tarde el proceso de reciclaje recupera una porción del transmisor liberado y una porción de los componentes vesiculares.*
3. *La acetilcolina es el neurotransmisor de la unión neuromuscular; también es un componente importante de las sinapsis del sistema nervioso central y del sistema nervioso autónomo.*
4. *El glutamato es el principal transmisor excitatorio del SNC.*
5. *El GABA y la glicina son los neurotransmisores inhibidores principales del SNC.*
6. *Varias aminas biógenas son neurotransmisores importantes. La norepinefrina es liberada por nervios simpáticos para controlar el corazón y el músculo liso vascular.*
7. *Los neuropéptidos son proteínas pequeñas liberadas como neurotransmisores.*
8. *La liberación sináptica implica a numerosas proteínas y es controlada por canales de Ca_V, los cuales se abren cuando la terminal presináptica es invadida por un potencial de acción.*

9. *Los axones cuentan con un sistema de transporte basado en microtúbulos para transportar materiales del cuerpo celular a la terminal presináptica (transporte ortógrado) y en dirección opuesta (transporte retrógrado).*

10. *Los potenciales postsinápticos (PSP) son excitatorios (EPSP) si incrementan la tendencia de la célula postsináptica a iniciar un potencial de acción e inhibitorio (IPSP) si lo hacen menos probable.*

11. *La transmisión neuromuscular es un ejemplo bien estudiado de transmisión sináptica.*

12. *La hipocalciemia reduce el número de vesículas liberadas cuando la terminal presináptica es invadida por un potencial de acción.*

13. *En la unión neuromuscular, el número de canales abiertos es proporcional a la concentración de acetilcolina al cuadrado multiplicada por el número efectivo de canales receptores de acetilcolina.*

14. *Varios fármacos de gran importancia clínica actúan en la unión neuromuscular.*

15. *El número de vesículas liberadas por potencial de acción depende del rango y del patrón de llegada de los potenciales de acción.*

16. *El sistema nervioso autónomo cuenta con dos sinapsis fuera del sistema nervioso central. La primera es colinérgica, la segunda puede ser adrenérgica o colinérgica.*

17. *En general, las sinapsis del SNC son similares a las de la unión neuromuscular, sin embargo, difieren en muchas formas importantes.*

18. *En el SNC, algunos transmisores actúan a través de receptores acoplados a proteína G con el fin de modular la actividad del cerebro.*

19. *Para activarse de manera repetida, las células nerviosas utilizan canales de K activados por Ca para hiperpolarizar la célula y permitir que los canales de Na_V se recuperen de la desactivación.*

20. *El aprendizaje y la memoria implican cambios en la eficacia de las sinapsis.*

PREGUNTAS DE ESTUDIO

6–1. Describa 10 pasos de la transmisión sináptica química.

6–2. ¿Qué efecto tiene la disminución de la concentración de Ca extracelular en la liberación de transmisor? En la sinapsis, ¿qué proteínas están implicadas en la función del Ca?

6–3. Describa la generación del potencial de placa terminal. ¿Cuáles son los efectos de los inhibidores de esterasa y de los bloqueadores de los receptores de acetilcolina?

6–4. Describa el flujo de iones que producen los EPSP y los IPSP.

6–5. Una estudiante de medicina sufre una lesión que fracciona el nervio cubital a la altura del codo. Calcule el tiempo aproximado para la recuperación de la sensación en la punta de los dedos.

LECTURAS SUGERIDAS

Draganski B, Gaser C, Busch V, et al. Neuroplasticity: Changes in grey matter induced by training. *Nature* 2004;427:311–312.

Freund TF, Katona I, Piomelli D. Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. *Physiol Rev* 2003;83:1017–1066.

Hirokawa N, Takemura R. Molecular motors in neuronal development, intracellular transport and diseases. *Curr Opin Neurobiol* 2004;14:564–573.

Lalli G, Bohnert S, Deinhardt K, et al. The journey of tetanus and botulinum neurotoxins in neurons. *Trends Microbiol* 2003;11:431–437.

Schiavo G, Matteoli M, Montecucco C. Neurotoxins affecting neuroexocytosis. *Physiol Rev* 2000;80:717–766.

Südhof TC. The synaptic vesicle cycle. *Annu Rev Neurosci* 2004;27:509–547.

WHO. *Neuroscience of Psychoactive Substance Use and Dependence*. Geneva: World Health Organization, 2004.

Músculo

7

http://booksmedicos.org

OBJETIVOS

- *Describir las proteínas que conforman el aparato contráctil del músculo.*
- *Describir las especializaciones de las membranas y de los filamentos implicados en el acoplamiento excitación-contracción.*
- *Relacionar la estructura de las sarcómeras con su función.*
- *Analizar las características estructurales y funcionales que distinguen al músculo liso del músculo estriado.*
- *Describir el acoplamiento excitación-contracción en músculo liso.*
- *Describir los músculos lisos unitarios y los músculos lisos multiunitarios, así como sus respectivas localizaciones y funciones.*
- *Describir el acoplamiento excitación-contracción en el músculo cardíaco y explicar cómo difiere del acoplamiento excitación-contracción en el músculo liso y el músculo esquelético.*
- *Analizar los procesos mecánicos de la contracción cardíaca, haciendo referencia a diagramas de distancia-tensión y de presión-volumen.*
- *Describir la función de la inervación autónoma y los efectos de la acetilcolina y la norepinefrina en la contractilidad cardíaca.*

La expresión externa de la actividad del SNC comprende la contracción muscular y la secreción glandular. El sistema nervioso controla tres tipos de músculos: **esquelético, cardíaco** y **liso,** que se contraen y generan fuerza a través de una interacción entre la actina y la **miosina** que consume ATP. Sin embargo, son células de forma diferente, y también son diferentes sus patrones de inervación y mecanismos de acoplamiento excitación-contracción

Los músculos esqueléticos y cardíacos también se llaman **estriados,** por el patrón característico observable en el microscopio de luz y que no presenta el músculo liso, o **no estriado** (fig. 7-1). Los músculos esqueléticos son cilindros largos multinucleares de 20 a 100 μm de diámetro y varios centímetros de longitud. Las células musculares cardíacas son mononucleares, de 20 a 50 μm de longitud, pueden ser ramificadas. Se conectan de extremo a extremo por medio de moléculas de adhesión celular y por canales intercelulares, de modo que el corazón funciona como sincitio eléctrico.

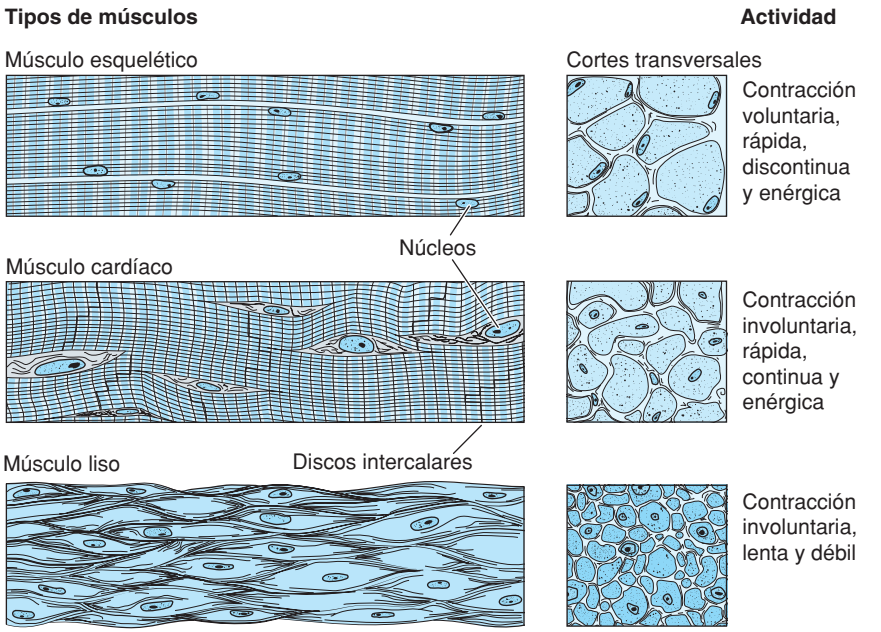


Figura 7–1. Los tres tipos de músculos. El músculo esquelético está formado por fibras multinucleares extensas y alongadas. El músculo cardíaco se compone de células ramificadas e irregulares, unidas en sentido longitudinal por discos intercalares. El músculo liso es un aglomerado de células fusiformes. La densidad del empaque entre las células depende de la cantidad de tejido conectivo extracelular. (Tomado de Junqueira LC, Carneiro J. *Basic Histology: Text & Atlas*, 11th ed. New York: McGraw-Hill, 2005, con autorización.)

Las células del músculo liso son mononucleares, de alrededor de 5 μm de diámetro y 20 μm de longitud. En las vísceras, los vasos sanguíneos y la pared uterina, las células del músculo liso se acoplan mediante uniones intercelulares que trabajan juntas, como una unidad; se les llama músculos lisos **viscerales** o **unitarios** para distinguirlos de los músculos lisos **multiunitarios** que se encuentran en el iris y el cuerpo ciliar del ojo y los músculos piloerectores de la base de los folículos pilosos. Estos dos tipos, unitarios y multiunitarios, representan los extremos de un espectro continuo. Cada célula individual de los músculos lisos multiunitarios recibe innervación específica que le permite un control más preciso. En el músculo liso visceral, un nervio es susceptible de controlar múltiples células musculares por medio de los canales intercelulares.

GENERACIÓN DE FUERZA Y ACORTAMIENTO

La **longitud** de una célula muscular, la **velocidad** con la que se acorta y la fuerza de **tensión** del músculo son tres parámetros independientes que caracterizan el estado mecánico de la célula. En última instancia, las relaciones entre ellos derivan de la interacción entre la actina y la miosina. Es conveniente referirse a dos actividades musculares idealizadas, la contracción **isométrica** y la contracción **isotónica.**

Las contracciones isométricas (del significado griego "misma longitud") son incrementos de la fuerza generada por un músculo al cual no se le permite cambiar de longitud y cuya velocidad de contracción es cero; es lo que sucede si se intenta levantar algo atornillado al piso. La cantidad de fuerza generada por la interacción actina-miosina depende de la longitud del músculo. Las contracciones isotónicas ("tensión equivalente") son acortamientos musculares contra una carga constante, como cuando se levanta una cuchara o un libro. Las contracciones isotónicas ocurren a una velocidad constante, hay una relación entre la fuerza producida y la velocidad de contracción.

La mayor parte de los músculos esqueléticos está dispuesta a través de una articulación; otros músculos **antagonistas** mueven la articulación en dirección opuesta. Cando se contrae el bíceps y la mano se aproxima al hombro, el tríceps se estira en forma pasiva, no hay elongación activa de los músculos. El estiramiento pasivo produce tensión en el tríceps debido a que sus elementos resisten su tendencia a romperse. La tensión total dentro de un músculo es la suma de la **tensión pasiva** ejercida por fuerzas ajenas al músculo y la **tensión activa** producida por las interacciones actina-miosina dentro del músculo. En el corazón, el estiramiento pasivo y la tensión pasiva se producen conforme se llenan las cámaras de sangre entre contracciones.

La unidad funcional de la contracción del músculo esquelético y del músculo cardíaco es la **sarcómera** (fig. 7-2), la cual se repite muchas veces en series y es la causa del patrón de tiras. Los filamentos gruesos de miosina y las áreas menos densas que los dividen y que contienen los filamentos de actina y las líneas Z, forman las tiras más obvias. La sarcómera mide alrededor de 2 µm de línea Z a línea Z; durante la contracción, los **filamentos gruesos** y los **filamentos delgados** se deslizan uno sobre otro, de modo que las **líneas Z** se acercan. La región de los filamentos gruesos suele llamarse **banda A** debido a la anisotropía, o disposición ordenada, de la miosina. La **banda I** ("I" por *isotrópica*) va de una banda A a la siguiente, con la mitad de una banda I en cada sarcómera. Las bandas I están ordenadas, pero menos que las bandas A. Cuando el músculo se acorta, las bandas A conservan su longitud y las bandas I se encogen.

La sarcómera se contrae debido a los **puentes cruzados** que están entre los filamentos gruesos y los delgados. La molécula de miosina puede ser dividida de manera funcional en tres regiones, **cabeza, brazo de palanca** y **cola.** Los

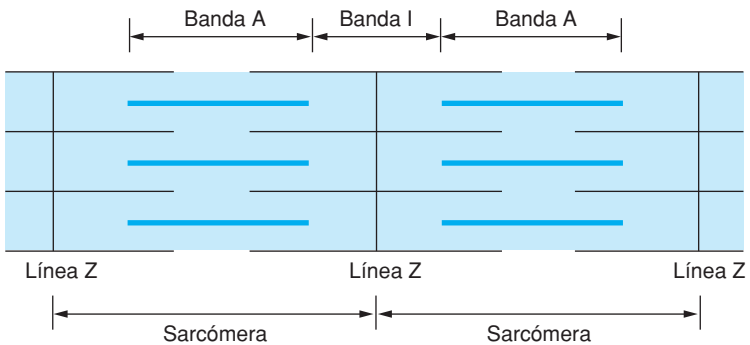


Figura 7–2. Esquema de dos sarcómeras de un músculo estriado.

puentes cruzados son dominios de cabezas globulares de las moléculas de miosina conectadas por un brazo de palanca de 8.5 nm al núcleo de los filamentos gruesos, formado por colas de miosina. La cabeza puede experimentar una **reacción mecánico-química** cíclica con el filamento de actina (fig. 7-3). A partir del estado de unión, el vínculo entre ATP y la cabeza de miosina la liberará de la actina. La afinidad de la miosina será baja respecto de la actina siempre y cuando el ATP o el ADP y el fosfato inorgánico, Pi, estén unidos a la miosina. La hidrólisis de ATP en ADP más Pi, ambos aún unidos a la miosina, provoca que la miosina entre en estado activo. Con la liberación de Pi, la afinidad de la actina por la miosina se incrementa. La unión reiterada a actina se relaciona con un cambio de conformación de la miosina y con la generación de fuerza en una descarga de poder de 5 nm. A continuación se libera el ADP y la miosina vuelve al estado de unión. En ausencia de ATP, la miosina se mantendrá unida a la actina, o

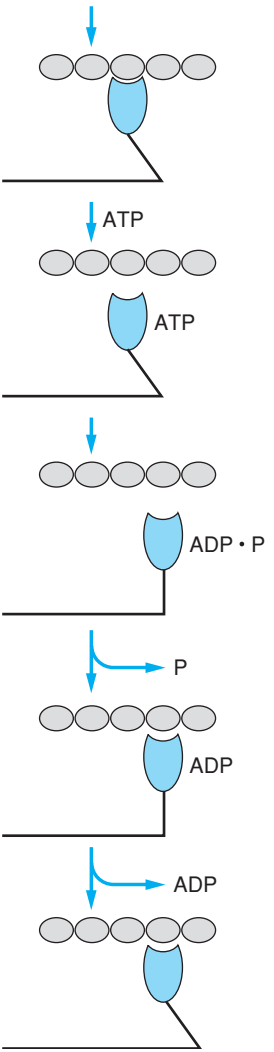


Figura 7–3. Ciclo de reacción mecánico-química.

estado de **rigor.** La rigidez observada unas horas después de la muerte, el **rigor mortis,** se debe a dicho estado.

Si se permite que el músculo se acorte, las líneas Z se acercan y cada unión tiene lugar un poco más cerca de la línea Z. El movimiento es suave debido a que las cabezas de miosina no están sincronizadas. La descarga de poder sólo toma 5% del tiempo total del ciclo y, el resto del tiempo, el músculo permanece en los estados de desunión, lo cual permite que muchas moléculas de miosina trabajen en conjunto para desplazar a la actina. Si se mantiene a la sarcómera a una longitud constante, la cabeza de miosina ejercerá una fuerza de alrededor de 5 pN y presionará los vínculos que mantienen unidos a los filamentos de actina. Durante la fase de liberación del ciclo, la tensión será liberada y cada unión sucesiva ocurrirá, en promedio, en el mismo lugar. Si la carga es muy pequeña, el músculo se contraerá a su máxima velocidad, la cual es determinada por el tiempo requerido para completar el ciclo de hidrólisis del ATP (fig. 7-3). Si la carga es mayor, algunas de las cabezas de miosina sostendrán la carga y la velocidad de contracción será menor que la velocidad máxima. Cuando la carga es tan grande que se necesitan todas las cabezas de miosina para sostenerla, la velocidad de contracción será cero y el músculo será isométrico; por lo tanto, la velocidad de contracción es inversamente proporcional a la carga. Esto corresponde a lo que se experimenta al mover un objeto ligero con más rapidez que uno pesado.

La tensión isométrica que un músculo es capaz de producir se relaciona con la longitud de la sarcómera (fig. 7-4) debido a que determina cuántos grupos de cabezas de miosina encontrarán una molécula de actina apropiada para adherirse. Si la sarcómera se distiende al doble de su longitud normal en el cuerpo, no habrá sobreposición de filamentos gruesos y delgados, y será imposible generar tensión. Si el músculo intenta acortarse mucho más de su longitud normal, la tensión que producirá será menor porque la superposición de los filamentos de actina de ambos extremos interferirá con la adhesión de miosina. Si el músculo se acorta lo suficiente, las líneas Z se encontrarán con los filamentos gruesos y ya no habrá más encogimiento. En un organismo sano, las articulaciones limitan la extensión y contracción de los músculos, de tal manera que puedan mantenerse cerca de su longitud sarcomérica óptima.

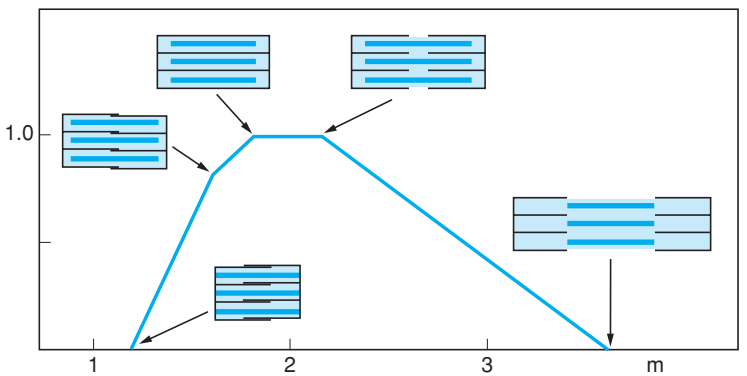


Figura 7–4. Diagrama de tensión-longitud isométrica.

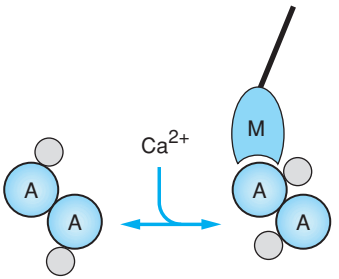


Figura 7–5. El complejo troponina-tropomiosina controla la disponibilidad de sitios de unión para miosina en la actina del músculo estriado.

Además de la actina y la miosina, otras proteínas desempeñan funciones importantes en la sarcómera. La **troponina** y la **tropomiosina** se encuentran en los filamentos delgados y regulan la contracción (fig. 7-5). La **titina** es la proteína más grande que se conoce (alrededor de 3 700 kDa), cubre cerca de 1 μm de la línea Z a la línea media de la sarcómera. Se encuentra entre los filamentos delgados, incrustada en la miosina de los filamentos gruesos. La titina proporciona parte de la elasticidad de los músculos y sirve para centrar los filamentos gruesos entre las líneas Z, así como entre los filamentos delgados. La **nebulina** es otra proteína gigante (de 500 a 900 kDa) asociada con los filamentos delgados. Hay otras proteínas que forman las líneas Z (p. ej., la **α-actinina**), cubren a los filamentos delgados y forman la estructura sarcomérica media conocida como línea M.

La contracción de los músculos lisos depende de la misma interacción cíclica mecánico-química entre la actina y la miosina. Sin embargo, no hay sarcómeras y los filamentos de actina y miosina no todos se alinean respecto del eje longitudinal de las células. Próximos a la superficie de la célula están los **cuerpos densos,** que contienen α-actinina y al conectar los filamentos de actina, desempeñan la función de las líneas Z (fig. 7-6).

5 Las células musculares inician una contracción cuando aumenta la concentración citoplásmica de Ca y se relajan al eliminarse éste. El control de esta concentración de Ca se analiza más adelante. En el músculo estriado, el Ca controla la contracción por un efecto de los filamentos delgados. El polímero filamentoso actina se asemeja a dos hilos de perlas entrelazados con suavidad. La tropomiosina es una molécula larga ubicada en los surcos que dividen a las cuerdas a lo largo de siete monómeros de actina. En ausencia de Ca, la tropomiosina evita la interacción actina-miosina y el músculo se relaja. La troponina es una molécula globular que se une a la tropomiosina y cuenta con sitios de unión para Ca. Cuando el Ca se une a la troponina, desplaza a la tropomiosina y expone los sitios de unión de la actina a la miosina, para permitir el ciclo mecánico químico. El músculo cardíaco y el músculo esquelético utilizan este método, aunque la troponina cardíaca es producto de un gen diferente.

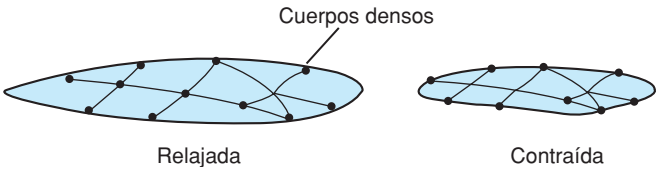


Figura 7–6. Contracción de una célula de músculo liso.

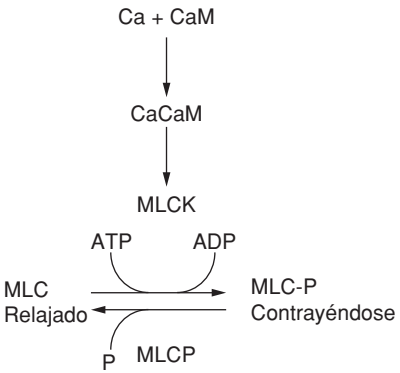


Figura 7–7. Control de las interacciones actina-miosina en músculo liso.

Por el contrario, el Ca regula la contracción del músculo liso por un efecto en los filamentos pesados. El músculo liso carece de troponina. El Ca inicia la contracción uniéndose primero con la **calmodulina** (**CaM**). El complejo **Ca-CaM** activa a la **miosina cinasa de cadena ligera** (**MLCK**), la cual fosforila a la cadena ligera de miosina **reguladora** para que tenga lugar la reacción entre actina y miosina (fig. 7-7). Hay también **fosfatasas** de cadena ligera de miosina, la cuales permiten la relajación.

Casi todas las células, incluidas las de músculo estriado, contienen calmodulina. El complejo Ca-CaM se utiliza en muchas otras circunstancias. La miosina de músculos estriados y lisos se ha relacionado con **cadenas ligeras de miosina** o proteínas accesorias pequeñas. Dos cadenas ligeras diferentes recubren a cada brazo de palanca; una se conoce como **esencial** porque se necesita para estudios de reconstitución; la otra se llama **reguladora.**

El músculo liso también tiene la capacidad para entrar en un estado **"contráctil",** el cual permite mantener el tono con un consumo mínimo de ATP. El fundamento de la hipótesis de la contractilidad yace en que se observó que la fosforilación de miosina en el músculo liso no se correlacionaba con la fuerza sino con la velocidad del acortamiento. En el estado contráctil, no hay acortamiento; el estado contráctil es análogo al estado de rigor del músculo esquelético. Al parecer, el estado contráctil se debe a la desfosforilación de la cadena ligera de miosina en el momento en que la miosina se encuentra unida a la actina, circunstancias en que es posible mantener la tensión. También se ha postulado un regreso lento del estado de desunión.

CONTROL DEL CALCIO INTRACELULAR

El Ca controla a la maquinaria contráctil. Canales, bombas y transportadores controlan el Ca. Los detalles de este control difieren en los diferentes músculos, aunque en algunos casos se superponen.

6 En el músculo esquelético y el cardíaco, la contracción activa un potencial de acción. En el músculo esquelético, el potencial de acción es un evento breve (alrededor de 2 ms) que se propaga con rapidez por la superficie del músculo y a lo largo de una red transversa de invaginaciones, el sistema de túbulos t (fig. 7-8). En la superficie de la membrana de los túbulos t se encuentran unas moléculas cuya estructura es similar a la de los canales de Ca_V, las cuales se conocen como **receptores**

de dihidropiridina (*dihydropyridine receptors*, DHPR) por la clase de fármacos que los inhiben. Los DHPR asumen la topología de cuatro por seis TM de los canales de Ca_V y experimentan cambios de conformación cuando son despolarizados, pero los túbulos t del músculo esquelético no permiten la entrada de cantidades sustanciales de Ca al interior de la célula. En cambio, los DHPR inducen cambios conformacionales en los **canales liberadores de Ca** (*calcium release channels*, CRC) de las membranas del retículo sarcoplásmico adyacente. Los CRC son proteínas grandes (565 kDa) que forman canales de Ca tetraméricos. Estos CRC también son conocidos como **receptores de rianodina** (**RyR**) debido a que la rianodina, alcaloide principal del insecticida botánico riania, modifica su actividad. Una vez liberado el Ca, la bomba SERCA lo bombea de nuevo al interior del retículo sarcoplásmico y el músculo se relaja. En la luz del retículo sarcoplásmico, la mayor parte del Ca se encuentra unida a una proteína de adhesión de Ca llamada **calsecuestrina.** Este vínculo es reversible; el Ca es liberado por la calsecuestrina cuando los RyR permiten la afluencia de Ca hacia el citoplasma.

El músculo cardíaco difiere del esquelético en que sus potenciales de acción son prolongados (de 100 a 200 ms), los diámetros celulares son más pequeños y el sistema tubular t está menos desarrollado. Los DHPR cardíacos, también conocidos como canales de Ca_V tipo L, permiten la entrada de Ca debido a que permanecen abiertos durante largo tiempo. Esta entrada de Ca ayuda a mantener despolarizada a la membrana durante la fase de meseta del potencial de acción. El paso siguiente es la **liberación de Ca inducida por Ca** (*Ca-induced Ca release*, CICR) a través de los RyR cardíacos, los cuales suministran la mayor parte del Ca que se une a la troponina. A diferencia del músculo esquelético, el corazón no se contraerá en ausencia de Ca extracelular. Cuando se repolariza la membrana después de un potencial de acción, las bombas SERCA devuelven casi todo el Ca al interior del retículo sarcoplásmico, pero

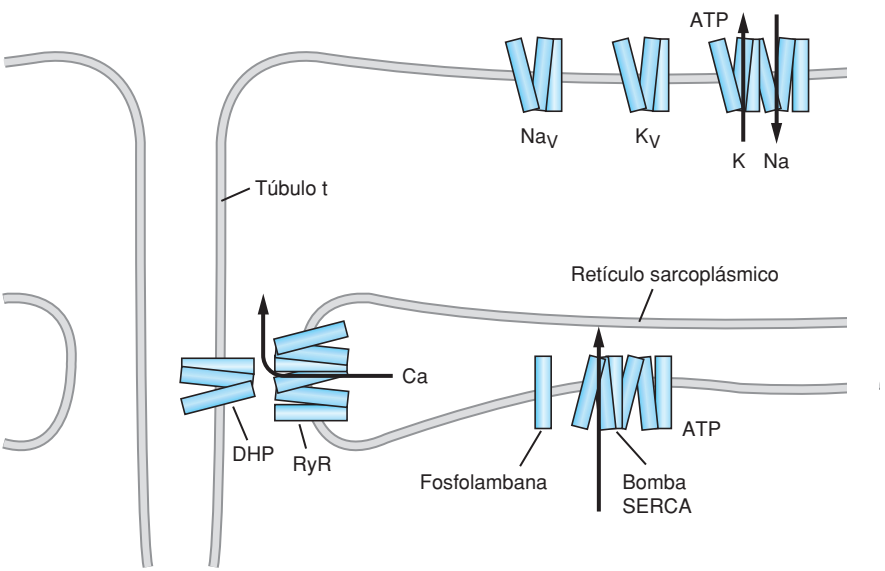


Figura 7–8. Control del calcio intracelular en el músculo estriado.

las bombas de Ca y los intercambiadores Na/Ca mandan una porción de Ca al exterior de la célula a través de la membrana de superficie. La estimulación de las células del músculo cardíaco por los receptores β-adrenérgicos activa una secuencia cAMP-PKA que favorece la contractilidad al incrementar la afluencia de Ca por los canales de Ca_V tipo L. De igual manera, este sistema incrementa la velocidad de relajación fosforilando la **fosfolambana,** regulador de la bomba SERCA.

Las tareas de los músculos lisos son más variadas que las del músculo cardíaco y del esquelético, igual que las diversas formas de control del Ca intracelular. La vía más importante para activar la contracción del músculo liso vascular es por la unión de la norepinefrina con los **receptores α-adrenérgicos** (GPCR) y por la estimulación de la fosfolipasa C (**PLCβ**) por las subunidades $G\alpha_q$ para formar IP_3, el cual se une a los receptores IP_3 del retículo sarcoplásmico. Los receptores IP_3 se asemejan a los RyR en que son tetrámeros largos que se abren para permitir el flujo de calcio hacia el interior del citoplasma a favor de su gradiente electroquímico. Hay una bomba SERCA que recupera el Ca y permite que el músculo se relaje. La mayor parte de las células cuenta con receptores IP_3 y bombas SERCA en el retículo sarcoplásmico. También hay RyR en el retículo sarcoplásmico de algunas células de músculo liso que se supone se relacionan con la CICR.

Numerosas células de músculo liso cuentan con canales de Ca tipo L en la superficie de la membrana que responden a la despolarización y permiten la entrada de Ca, el cual induce la liberación de Ca del retículo sarcoplásmico. Algunas células de músculo liso presentan potenciales de acción, en tanto que otras presentan fluctuaciones oscilatorias lentas del potencial de membrana con períodos de varios segundos; otras no cambian su potencial de membrana en condiciones normales (pero todas se despolarizarán si se incrementa la concentración externa de K).

En algunas células de músculo liso vascular hay canales de cationes no selectivos permeables a Ca que se abren cuando el Ca del sarcoplasma ha disminuido por su actividad previa, los cuales se conocen como **canales operados por almacenamiento** (*store-operated channels*, SOC), donde "almacenamiento" se refiere al almacén de Ca del retículo sarcoplásmico. Estos canales se definen por su función, pues se desconoce su identidad molecular y el vínculo entre el agotamiento del almacén y la apertura del canal. En fechas recientes se demostró que en las células de músculo liso de la vena porta, la NE también puede controlar a los SOC, quizá por un mecanismo de almacenamiento independiente.

Son numerosos los agentes que fomentan la relajación del músculo liso vascular modificando los niveles de cAMP o de cGMP. El óxido nítrico (NO) estimula a la **guanilil ciclasa citoplásmica,** la cual incrementa la fosfocinasa G estimuladora de la formación de cGMP y relaja al activar a la miosina fosfatasa de cadena ligera. La activación de los receptores β2-adrenérgicos o de los receptores H2-histamínicos favorece la relajación al elevar el cAMP, el cual conduce a la inhibición de la MLCK por medio de la fosfocinasa A.

RESPUESTA MECÁNICA

Los músculos están diseñados para realizar trabajo mecánico; los esqueléticos mueven el cuerpo en el campo gravitacional y mueven objetos externos; el músculo cardíaco bombea sangre y eleva la presión sanguínea, en tanto que el músculo liso vascular regula

el diámetro de los vasos sanguíneos y así controla el flujo a través de ellos. Cada tipo de músculo aplica estrategias diferentes para controlar su respuesta mecánica.

Los músculos esqueléticos son regulados por neuronas motoras; hay una correspondencia de uno a uno entre un potencial de acción de una neurona motora y una contracción generalizada de las células de músculo esquelético que reciben las terminales sinápticas de dicha neurona. Estas unidades motoras (la neurona motora y todas sus células musculares) se presentan en varios tamaños, desde tres hasta varios cientos de células musculares. El SNC controla a un músculo eligiendo qué unidades motoras excitar, seleccionando primero a las más pequeñas cuando se requiere de fuerzas menores, pero más controladas.

El SNC no regula a las unidades motoras con impulsos únicos, que ocasionarían contracciones espasmódicas, sino con cadenas de impulsos a una velocidad de 20 a 50/s. A estas velocidades, las contracciones espasmódicas se suman en una **contracción tetánica fusionada** (fig. 7-9) debido a que los eventos mecánicos son bastante más lentos que los eléctricos, por lo que el músculo puede ser estimulado en forma reiterada antes de que todo el Ca haya sido bombeado de vuelta al retículo sarcoplásmico. Si el ritmo es lo bastante alto, la troponina se mantendrá saturada de Ca y la contracción será continua (fig. 7-10).

La fuerza que el músculo ejerce sobre el hueso durante la estimulación tetánica es mayor que la observada durante una contracción única (fig. 7-9), aunque toda la troponina sea activada en ambas situaciones. Esto se debe a la presencia de **elementos elásticos** organizados en serie con los elementos contráctiles (fig. 7-11). Los tendones localizados en los extremos del músculo contribuyen de manera importante a la **elasticidad de estas series,** pero también contribuir a cualquier tendencia al estiramiento en los filamentos delgados, las líneas Z y la adhesión de las últimas líneas Z a los tendones. Los puentes cruzados tiran de las series de elementos elásticos y las series de elementos elásticos tiran de la carga. Se necesitan alrededor de 30 ms para extender la elasticidad de las series, de modo que la fuerza total de los puentes cruzados no es transmitida a la carga durante una contracción única.

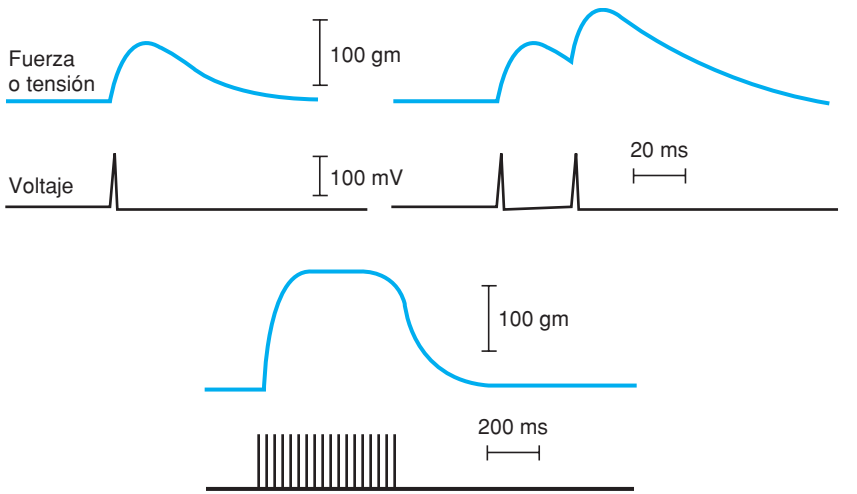


Figura 7–9. Suma temporal de respuestas mecánicas en músculo esquelético.

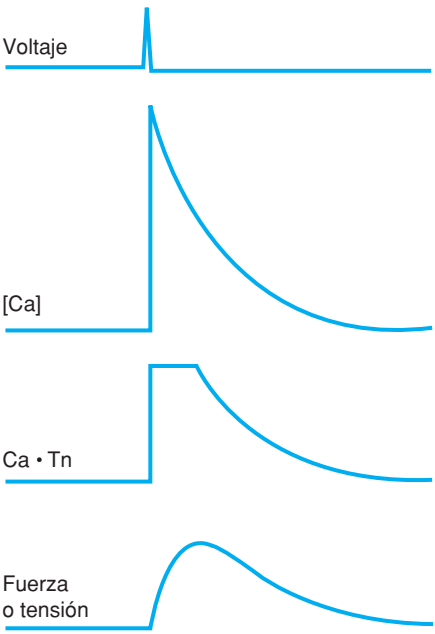


Figura 7–10. Lapso temporal de eventos celulares durante una contracción espasmódica de músculo esquelético.

En la figura 7-11 se muestran también elementos elásticos paralelos a los elementos contráctiles. La fascia extracelular que rodea a las células musculares contribuye con la mayor parte de la **elasticidad paralela,** pero las moléculas de titina también actúan en paralelo con los puentes cruzados. La elasticidad paralela determina el comportamiento del músculo en respuesta a fuerzas externas cuando la célula muscular no es estimulada. La figura 7-12 ilustra un experimento sencillo para medir la relación tensión-longitud tanto pasiva como activa. Conforme el músculo se alarga de manera pasiva, se incrementa la tensión de resistencia a dicho estiramiento, tal como sucede cuando se estira una cuerda o una banda elástica. Cuando se estimula el músculo, produce tensión activa que depende de la superposición de los puentes cruzados (fig. 7-4). La tensión total del músculo es la suma de la tensión pasiva más la tensión activa. La tensión total excesiva puede desgarrar el músculo o la unión entre tendón y hueso.

Los músculos del organismo varían en función de la cantidad y la **distensibilidad** (recíproco de la rigidez) de los elementos elásticos paralelos del tejido conectivo, así como en función de la velocidad de contracción y la capacidad de resistir a la fatiga. Hay diferentes tipos de fibras musculoesqueléticas con genes diferentes que expresan diferentes versiones de miosina (cadenas ligeras y pesadas), troponina y bombas SERCA. Los músculos más rápidos, por ejemplo, el gastrocnemio, se fatigan con mayor facilidad y se utilizan para movimientos rápidos. El sóleo es un músculo más lento, se fatiga

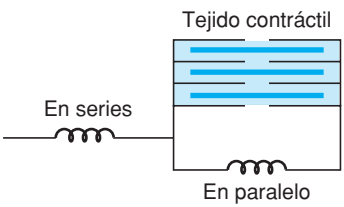


Figura 7–11. Esquema de elementos elásticos musculares en serie y en paralelo.

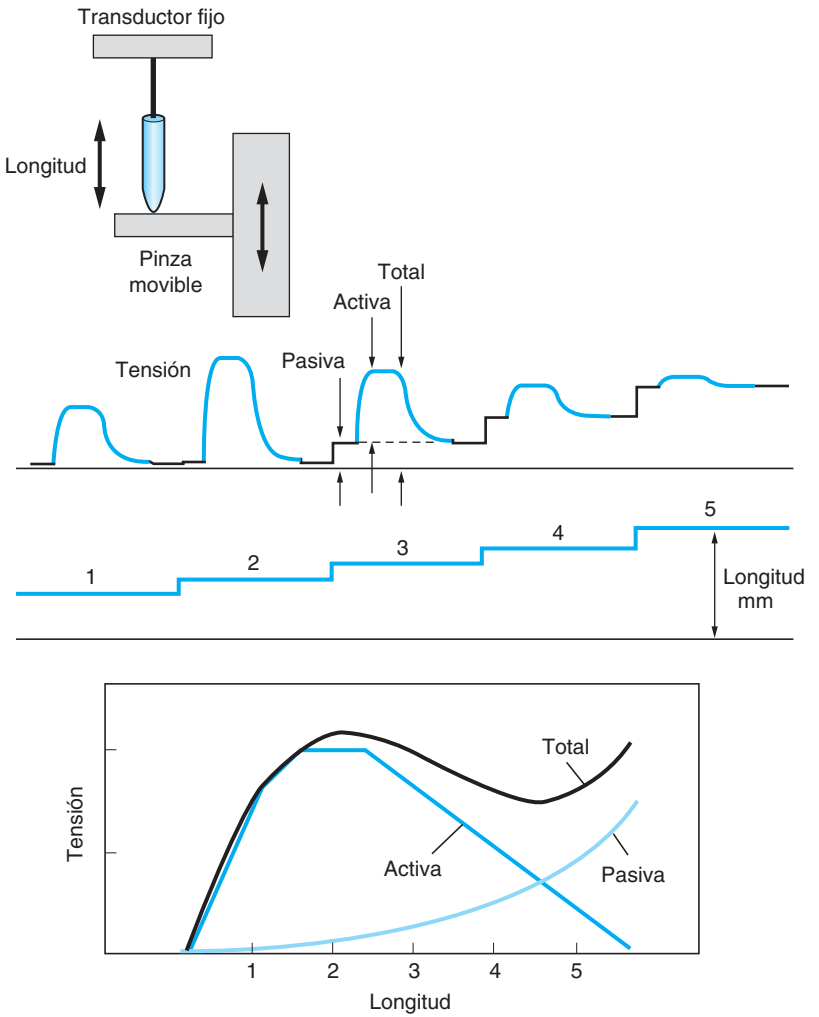


Figura 7–12. Medición de la tensión muscular pasiva, activa y total como una función de la longitud de los músculos.

menos y se utiliza para mantener la postura. Los músculos rápidos tienen fibras de mayor diámetro y menos mioglobina en su citoplasma, por lo tanto son **"blancos",** a diferencia de las fibras más pequeñas y lentas de los músculos **"rojos".** Los músculos lentos cuentan con una cantidad mayor de mitocondrias y dependen del metabolismo oxidativo, en tanto que los rápidos poseen mayores reservas de glucógeno y con frecuencia dependen del metabolismo glucolítico.

Todos los músculos esqueléticos están formados por numerosas capas de reserva para mantener los niveles de ATP requeridos para la contracción. La recuperación más rápida se debe a la transferencia de fosfato de alta energía, proveniente del **fosfato de creatina,** al ADP por medio de la **creatinfosfocinasa** (*creatine phosphokinase*, CPK), una enzima muscular importante. El fosfato de creatina no

puede ser hidrolizado de manera directa mediante miosina, pero puede hacer las veces de reservorio de fosfato de alta energía fácilmente disponible. La **miocinasa,** otra enzima muscular importante, cataliza la reacción 2 ADP → AMP + ATP, la cual también contribuye al mantenimiento de los niveles de ATP.

La **glucólisis,** o descomposición del glucógeno almacenado en piruvato, es el siguiente paso del soporte. La glucólisis es estimulada por la elevación del Ca citoplásmico, el cual activa a la **fosforilasa cinasa** que, a su vez, activa a la **fosforilasa,** la cual produce glucosa-1-fosfato, primer paso de la glucólisis. Si el metabolismo aeróbico de las mitocondrias es insuficiente, el piruvato será convertido en **lactato,** que se acumulará en el músculo y saldrá de él por medio de los transportadores monocarboxilados ligados a protones. Una vez fuera, puede producir dolor estimulando los canales de iones sensibles a ácido en las terminales nerviosas. En músculos lentos, la **mioglobina** acumula oxígeno en el citoplasma, y como tiene un número mayor de mitocondrias, asegura que la fosforilación oxidativa esté disponible para oponer mayor resistencia sin que se produzca lactato.

Además de su trabajo mecánico, los músculos esqueléticos generan calor, que puede ser útil en ambientes fríos; el temblor fisiológico es uno de los mecanismos que utiliza el cuerpo para mantener una temperatura interna constante. Sin embargo, hay personas que se encuentran en peligro de experimentar **hipertermia maligna** si son expuestas a anestésicos generales como el halotano. Los síntomas incluyen rigidez muscular y fiebre elevada. En algunas familias se ha encontrado un eslabón genético entre los RyR; en estos casos, el halotano activa la apertura prolongada de los canales liberadores de Ca. El principal tratamiento es el **dantroleno,** que se supone inhibe en forma directa o indirecta a los RyR.

9 Las células de músculo cardíaco se contraen en forma rítmica, todas con cada latido. El corazón suele enfrentarse a mayor o menor llenado y corregirá el volumen de salida para igualar al volumen de entrada. Con frecuencia, la función del corazón se describe con curvas de **presión-volumen** (fig. 7-13) que se relacionan de manera directa con el diagrama de tensión-longitud (fig. 7-12). A medida que el ventrículo se llena de sangre 1) aumentan el volumen y la longitud de las células musculares, produciendo una tensión pasiva en las células y en la presión diastólica (relajada) en el ventrículo. Cuando el músculo se contrae, se incrementan la fuerza y la presión, al principio 2) en forma isométrica (o **isovolumétrica**), debido a que las bombas que conducen al interior y al exterior del ventrículo están cerradas. Cuando la presión del ventrículo excede de la presión de la aorta, la válvula aórtica se abre y la sangre abandona el ventrículo 3). En este punto las fibras musculares se encogen por una carga casi constante, esto es, casi en

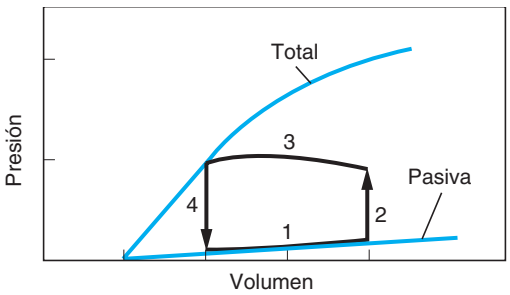


Figura 7–13. Curva de presión/volumen del ciclo cardíaco.

forma isotónica; seguirán acortándose hasta alcanzar una longitud en que la tensión activa sea suficiente para igualar la carga de presión. Al final del potencial de acción cardíaco, el músculo se relaja 4), de nuevo en forma isovolumétrica, debido a que ambas válvulas están cerradas. Cuando la presión del ventrículo es menor que la presión de la aurícula, la válvula auriculoventricular se abre y el ventrículo vuelve a llenarse.

El cuerpo tiene tres formas de modificar la función cardíaca. El llenado puede ser mayor si se incrementa la **"precarga"** y las fibras en reposo se estiran aún más. El corazón responderá expulsando más sangre, hasta alcanzar el mismo punto determinado por la relación activa tensión-longitud. Segundo, la presión aórtica puede aumentar, incrementando la **"poscarga",** de modo que las fibras trabajen contra una carga mayor y se reduzca la cantidad de sangre expulsada. Tercero, el sistema nervioso simpático puede modificar la relación activa tensión-longitud. La norepinefrina incrementa la **"contractilidad",** o tensión máxima que puede ser alcanzada a cualquier longitud. En este caso, si el llenado mantiene el volumen inicial, se expulsará una mayor cantidad de sangre en cada descarga. Todos estos efectos se revierten si las entradas disminuyen.

La norepinefrina incrementa la contractilidad por la fosforilación con PKA del canal de Ca_V tipo L, de manera que entra más Ca, se libera mayor cantidad del retículo sarcoplásmico, se une más a la troponina y se forman más puentes cruzados a cualquier longitud. A diferencia del músculo esquelético, la troponina cardíaca no se satura por completo durante cada contracción. También en el músculo cardíaco, a diferencia del esquelético, la fuerza aplicada a la carga no puede incrementarse por estimulación tetánica. La duración del potencial de acción cardíaco y de la contracción es similar. A diferencia del músculo esquelético, el músculo cardíaco es eléctricamente refractario durante la contracción.

Como en las células de músculo esquelético, las del músculo cardíaco también difieren. Los potenciales de acción son más largos en las células ventriculares que en las auriculares. Las células ventriculares internas (endocárdicas) tienen potenciales de acción más largos que las ventriculares externas (epicárdicas). Estas variaciones se deben a que las proporciones de los diversos canales iónicos son diferentes. La duración de las contracciones es resultado de la duración de los potenciales de acción. Las propiedades eléctricas de las diferentes células cardíacas al parecer están sintonizadas, para controlar el funcionamiento cooperativo óptimo.

El músculo cardíaco trabaja en forma continua, con un ciclo funcional de alrededor de 30%; la sístole dura cerca de la mitad de lo que dura la diástole. Para soportar el metabolismo aeróbico, hay muchas mitocondrias, así como una concentración bastante alta de mioglobina. El tejido cardíaco requiere de un suministro continuo de oxígeno para proveer el ATP necesario para la contracción y para mantener los gradientes iónicos. Una pérdida local de oxígeno secundaria al bloqueo de vasos sanguíneos (**isquemia**) provocará la pérdida de la capacidad de contracción en segundos y lesiones permanentes al tejido local (**infarto**) en minutos. Si la región de pérdida es extensa, el resultado puede ser fatal. En circunstancias normales, cerca de tres cuartas partes del ATP cardíaco son producto de la degradación de los lípidos circulantes, aunque se pueden utilizar otras fuentes si no hay lípidos disponibles. El metabolismo de los lípidos produce la mayor cantidad de moléculas de ATP por gramo, más de dos veces lo producido por la glucosa.

Los músculos lisos son mucho más variados que los esqueléticos o los cardíacos. Algunos están contraídos la mayor parte del tiempo y otros, rara vez. El esfínter esofágico inferior, en la unión entre el esófago y el estómago, casi todo el tiempo está cerrado para impedir el reflujo de ácido. Los músculos lisos de las paredes

de la vejiga urinaria están relajados, excepto durante la micción. Los músculos lisos de las paredes intestinales pueden estar relajados o experimentar contracciones rítmicas en ondas peristálticas que se propagan a lo largo del intestino, impulsando su contenido. Los músculos que determinan la apertura de la pupila y el diámetro de las arteriolas en todo el cuerpo presentan una contracción constante en reposo y la capacidad de responder a hormonas o transmisores, contrayéndose o relajándose. Los músculos del miometrio uterino están relajados la mayor parte del tiempo; se observan contracciones débiles e irregulares sólo durante el último mes de gestación y contracciones intensas sólo durante el trabajo de parto.

Al iniciarse éste, hay un incremento enorme del número de uniones en brecha entre las células miometriales. Durante la segunda mitad de la gestación, el número de receptores de oxitocina aumenta 200 veces, la mitad de este incremento tiene lugar en las últimas cuatro semanas. Cuando se inicia el trabajo de parto, se libera oxitocina en el torrente sanguíneo proveniente de células neurosecretoras, cuyos cuerpos celulares están en el hipotálamo y cuyas terminales se encuentran en la glándula pituitaria posterior. Los receptores miometriales de oxitocina son GPCR que activan la contracción. El principal estímulo para la liberación de oxitocina parece ser la distensión cervical, o sea que el trabajo de parto es un ejemplo de un ciclo de retroalimentación positiva.

No sólo los músculos lisos varían, hay otras células que exhiben contractilidad basada en actina y miosina. Los pericitos son células solitarias similares a las células de músculo liso que recubren las paredes de algunos vasos sanguíneos microscópicos. Se ha demostrado en cultivos de tejido que los fibrocitos, células de tejido conectivo laxo, se contraen y desempeñan una función importante en la cicatrización de heridas. La migración celular implica interacciones entre actina y miosina, la división celular se debe a la formación transitoria del anillo contráctil de actina y miosina, el cual se contrae para separar las dos células hijas.

CONCEPTOS CLAVE

1. *Funcional e histológicamente, son tres las categorías de células musculares, esqueléticas, cardíacas y lisas.*

2. *Cuando son activados, los músculos se acortan, producen fuerza o tensión, o ambos. La contracción muscular es idealizada con frecuencia como isométrica o isotónica.*

3. *La unidad funcional de la contracción de los músculos esqueléticos y cardíacos es la sarcómera. En los tres tipos de músculos, la contracción se debe a una interacción cíclica entre los grupos de cabezas de miosina y los filamentos de actina.*

4. *La tensión isométrica se relaciona con la longitud sarcomérica debido a la superposición variable entre los filamentos gruesos que contienen miosina y los delgados que contienen actina.*

5. *La concentración de Ca citoplásmico controla la interacción entre la actina y la miosina.*

6. *En el músculo cardíaco y el esquelético, los receptores DHP controlan la liberación de Ca del retículo sarcoplásmico mediante mecanismos diferentes.*

7. *Una unidad motora es una neurona motora, incluidas todas las células musculoesqueléticas con las cuales se conecta.*

8. *Existen numerosos sistemas de respaldo para mantener los niveles de ATP durante la actividad muscular.*

9. *La relación entre presión y volumen observada en el corazón funcional es similar a la relación entre tensión y longitud de las células individuales.*

10. *El músculo liso consta de diferentes células.*

PREGUNTAS DE ESTUDIO

7–1. Defina contracción isométrica y contracción isotónica.

7–2. Compare la duración de una contracción "espasmódica" mecánica isométrica con el potencial de acción muscular.

7–3. ¿Cuál es la respuesta mecánica a la estimulación repetida de un nervio que conduce a un músculo?

7–4. ¿Cuál es el mecanismo de la "fusión tetánica"?

7–5. ¿De qué manera varía la tensión muscular observada durante un tétanos isométrico con la longitud del músculo? ¿Cuáles son las bases moleculares de esta relación?

7–6. ¿De qué manera varía la tensión de reposo de un músculo con la longitud del mismo?

7-7. ¿De qué manera varía la velocidad de una contracción isotónica con la carga?

7-8. Compare las propiedades de la contracción muscular cardíaca y de la contracción muscular esquelética.

7–9. Compare la activación del músculo liso con la activación del músculo esquelético.

LECTURAS SUGERIDAS

Baker JE, Brosseau C, Fagnant P, Warshaw DM. The unique properties of tonic smooth muscle emerge from intrinsic as well as intermolecular behaviors of myosin molecules. *J Biol Chem* 2003;278:28533–28539.

McElhinny AS, Kazmierski ST, Labeit S, Gregorio CC. Nebulin: The nebulous, multifunctional giant of striated muscle. *Trends Cardiovasc Med* 2003;13:195–201.

Parekh AB, Putney JW Jr. Store-operated calcium channels. *Physiol Rev* 2005;85:757–810.

Rembold CM, Wardle RL, Wingard CJ, et al. Cooperative attachment of cross bridges predicts regulation of smooth muscle force by myosin phosphorylation. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004;287:C590–C602.

Toyoshima C, Inesi G. Structural basis of ion pumping by Ca^{2+}-ATPase of the sarcoplasmic reticulum. *Annu Rev Biochem* 2004;73:269–292.

Wehrens XH, Lehnart SE, Marks AR. Intracellular calcium release and cardiac disease. *Annu Rev Physiol* 2005;67:69–98.

Respuestas a las preguntas de estudio

CAPÍTULO 1

1-1. Ver fig. 1-2.
1-2. Ver fig. 1-3.

CAPÍTULO 2

2-1. En la difusión libre, el flujo es proporcional al gradiente de concentración en todas las concentraciones. La difusión facilitada se caracteriza por un rango de flujo máximo y una concentración en la cual el flujo es la mitad del máximo. El transporte activo primario transporta materiales en dirección contraria al gradiente de concentración, a expensas de hidrólisis de ATP. El transporte secundario activo transporta algunos materiales en contra de su gradiente de concentración, a expensas del movimiento de otros materiales a favor de su gradiente de concentración.
2-2. Proporcionando un ambiente dentro del canal que simule el ambiente acuoso del ion en solución de volumen, es decir, con cargas similares, en posiciones y distancias similares del ion.
2-3. Si bebe 4 L de agua destilada, el volumen de todos sus compartimientos corporales se incrementará en 10% (4/40) y su osmolaridad disminuirá 10%. Si bebe un litro de solución isotónica, su volumen extracelular se incrementará por un litro, el intracelular se mantendrá sin cambios, igual que la osmolaridad.
2-4. Las uniones en brecha permiten el movimiento de moléculas pequeñas entre células adyacentes. En ciertas condiciones, como daño celular, es preferible evitar este desplazamiento.
2-5. Para garantizar que las células apropiadas se conecten entre ellas, y no con inapropiadas.

CAPÍTULO 3

3-1. La corriente eléctrica es el flujo neto de carga. La dirección de la corriente eléctrica es la misma que la del flujo de iones positivos (u opuesta al flujo de carga negativa). Un amperio de corriente es el flujo de 1 C/s o 1/96 484 moles de cationes monovalentes por segundo.
3-2. El potencial de reposo es una separación de carga a través de la membrana celular, producido sobre todo por el efluvio de iones de K a favor de su gradiente de

concentración a través de los canales de K, dejando el excedente de carga negativa en el interior de la célula. El potencial de reposo es un poco menos negativo que lo que se esperaría en caso de que los iones de K estuvieran en equilibrio electroquímico porque también hay algunos canales de Na abiertos.

3-3. (a) Despolarización pequeña (alrededor de 2 mV).
(b) Despolarización pequeña.
(c) Despolarización grande (alrededor de 30 mV)
(d) Ningún efecto.
(e) Despolarización pequeña.

3-4. Despolarización inmediata muy pequeña (alrededor de 1 mV) seguida de despolarización muy lenta (horas).

3-5. −94 mV, +62 mV, −15 mV.

3-6. Ver fig. 5-1.

CAPÍTULO 4

4-1. El estímulo apropiado para determinado receptor, por ejemplo, la luz para el ojo.

4-2. La región del estímulo espacial que evoca una respuesta en una célula específica.

4-3. La conversión de energía mecánica o de fotones, o la presencia de químicos, en un cambio de potencial de membrana.

4-4. No. Los fotorreceptores responden a la luz con hiperpolarización (por la reducción de una corriente afluente).

4-5. La adaptación sensorial se refiere a una respuesta sensorial que disminuye con el tiempo cuando se presenta un estímulo sostenido constante. Se presenta en todos los sistemas sensoriales, excepto el dolor, y se origina en múltiples niveles entre el estímulo y la respuesta.

4-6. Ruta de comunicación en que el receptor conoce el tipo de información, reconociendo la línea por la que llega.

CAPÍTULO 5

5-1. Corriente afluente de Na y efluvio de corriente de K.

5-2. a, incremento; b a la e, disminución.

5-3. Durante el período refractario absoluto, el nervio no puede ser excitado, a diferencia del período refractario relativo, durante el cual, el nervio puede ser excitado, pero se requiere de un estímulo mayor del normal. Ambos reflejan la recuperación de los canales de Na_V de la inactivación experimentada durante un potencial de acción previo. Durante el período refractario absoluto se han recuperado tan pocos canales que, aunque todos se encontraran abiertos, la corriente afluente de Na resultante no excedería del efluvio de corriente de K.

5-4. Las propiedades de cable son propiedades pasivas que rigen la proporción del cambio de potencial de membrana y su dispersión a lo largo de una célula. La capacitancia de membrana, la resistencia de membrana en reposo y la resistencia axoplásmica longitudinal son los componentes de las propiedades de cable.

5-5. Ver fig. 5-1.

CAPÍTULO 6

6-1. Un potencial de acción entra a la terminal presináptica. La terminal nerviosa es despolarizada. La despolarización abre los canales de Ca_V. El Ca entra a la célula, desplazándose a favor de su gradiente electroquímico. El Ca actúa sobre la sinaptotagmina y provoca la fusión de las vesículas sinápticas con la membrana presináptica. Las vesículas liberan el neurotransmisor en la hendidura sináptica. En la hendidura, el transmisor a) se difunde hacia el exterior de la hendidura, b) es hidrolizado o recuperado por células adyacentes o c) interactúa con los receptores en la membrana postsináptica. Los receptores activados son permeables a iones específicos. Un flujo de iones hacia el interior o el exterior de la célula postsináptica cambia el potencial de membrana en la región sináptica. Si la célula postsináptica es despolarizada hasta su umbral, se libera un potencial de acción que se propaga en ambas direcciones hacia los extremos de la célula postsináptica. El transmisor es reciclado en el interior de la terminal presináptica, el Ca es bombeado hacia el exterior de la terminal presináptica y las vesículas son recicladas y recargadas.

6-2. Disminuir el Ca extracelular reduce la liberación de transmisor. Durante el ciclo de liberación sináptica, los canales de Ca_V, la bomba de Ca de la membrana celular y la sinaptotagmina interactúan con el Ca que, a su vez, interactúa con las mitocondrias y las proteínas citoplasmáticas.

6-3. Se produce un potencial de placa terminal cuando cerca de 200 vesículas de ACh son liberadas de la terminal nerviosa. Una parte de la ACh se adhiere a los AChR postsinápticos, de modo que se abren para permitir el ingreso del Na a la célula, provocando así una despolarización. Otra parte de la ACh es hidrolizada por la acetilcolinesterasa en la hendidura. La inhibición de la acetilcolinesterasa incrementará la magnitud del potencial de placa terminal y prolongará su duración. El bloqueo de los AChR reducirá la magnitud del potencial de placa terminal.

6-4. La apertura de canales con un potencial reverso más despolarizado que el umbral necesario para la generación de potenciales de acción produce EPSP. El IPSP proviene de canales con un potencial reverso más negativo que su umbral. Cuando los canales se abren, el potencial de membrana tiende hacia el potencial reverso del canal.

6-5. La distancia promedio del codo a la punta de los dedos es 1 cúbito, unas 18 pulgadas, o cerca de 45 cm. A una velocidad de regeneración de 1 mm/día, la regeneración tendrá lugar en 450 días, unos 15 meses.

CAPÍTULO 7

7-1. En una contracción isométrica, la longitud del músculo no cambia, pero sí se produce tensión muscular. En una contracción isotónica, la fuerza ejercida por el músculo es constante y el músculo se acorta.

7-2. La duración de un potencial de acción muscular es cercana a 1 ms. La duración de una contracción muscular es de 10 a 100 ms, o incluso más lenta, según el tipo de músculo.

7-3. La estimulación repetida de 20 a 50/s producirá por lo general una contracción tetánica fusionada.

7-4. La fusión se debe a que el estímulo siguiente ocurre antes de que los niveles de Ca intracelular disminuyan por debajo de los requerimientos necesarios para saturar a la troponina.

7-5. Ver fig. 7-4. El número de puentes cruzados que se pueden crear varía con la cantidad de superposiciones de los filamentos de actina y de miosina.

7-6. Ver fig. 7-12.

7-7. A la inversa, mayor velocidad para cargas más ligeras, mayor fuerza a velocidades menores (fuerza máxima a velocidad cero o isométricamente).

7-8. El músculo esquelético por lo general se encuentra en reposo o contrayéndose en forma tetánica, con toda su troponina unida a Ca. El músculo cardíaco se contrae en respuesta a potenciales de acción individuales y la cantidad de troponina unida puede variar. En ambos casos la relación tensión-longitud y fuerza-velocidad es cualitativamente similar.

7-9. El músculo esquelético es activado por potenciales de acción que dan lugar a un cambio conformacional en los receptores DHP, los cuales desencadenan la liberación de Ca del retículo sarcoplásmico. El Ca se une a la troponina, lo cual permite que ésta interactúe con la miosina. Los músculos lisos vasculares son activados mediante norepinefrina, la cual inicia una cascada de segundo mensajero que incluye IP_3, el cual desencadena la liberación de Ca del retículo sarcoplásmico. El Ca se une a la calmodulina y el complejo Ca-CaM activa a la cinasa de miosina de cadena ligera, la cual fosforila a la cadena ligera reguladora, permitiendo así la interacción entre la actina y la miosina.

Examen de práctica

Elija *la mejor* respuesta para cada pregunta.

1. Las células pilosas son las células sensoriales receptoras localizadas en la cóclea, las cuales son excitadas por la vibración del haz piloso. ¿Cuál de los siguientes eventos es provocado por la vibración del haz piloso?
   a. Afluencia de K^+ a través de los canales de cationes mecanosensitivos de los ápices de los cilios
   b. Afluencia de Ca^{2+} a través de los canales de compuerta de nucleótidos cíclicos (CNG) de los ápices de los cilios
   c. Hiperpolarización prolongada de la célula pilosa
   d. Cadena de potenciales de acción propagados de los cilios al cuerpo celular de la célula pilosa
2. Las membranas celulares
   a. constan casi por completo de moléculas proteínicas
   b. son impermeables a sustancias solubles en grasa
   c. contienen moléculas de fosfolípidos anfipáticos
   d. son libremente permeables a electrólitos, pero impermeables a proteínas
   e. su composición es estable durante la vida de la célula
3. En una célula epitelial intestinal, ¿cuál de los siguientes procesos implica el transporte de glucosa del lumen intestinal al torrente sanguíneo?
   a. Transporte secundario activo
   b. Difusión facilitada
   c. Transporte activo
   d. Transporte activo secundario y difusión facilitada
   e. Transporte activo y transporte activo secundario

Las cinco opciones siguientes son aplicables a las preguntas 4 a 7. Las opciones pueden ser utilizadas más de una vez o no utilizarse.

   a. Acetilcolina
   b. Proteínas G
   c. GABA
   d. Glutamato
   e. Óxido nítrico

4. Transporta la información de un receptor agonista activado a un canal de iones activado en forma indirecta
5. Es el neurotransmisor de la unión neuromuscular
6. Es el principal transmisor excitatorio del SNC
7. Es el principal transmisor inhibitorio del SNC

8. Si se detuvieran todas las bombas de Na/K de la membrana de una célula muscular, se esperaría que ocurrieran todos los cambios siguientes *excepto*
   a. pérdida inmediata de la habilidad de la célula para producir potenciales de acción.
   b. disminución gradual de la concentración interna de K^+.
   c. incremento gradual de la concentración interna de Na^+.
   d. disminución gradual del potencial de reposo de la membrana (el potencial se tornará menos negativo)
   e. Incremento gradual de la concentración interna de Cl^-.

9. Seleccione la respuesta correcta concerniente a los canales de iones:
   a. La mayor parte de los canales de iones está abierta el 100% del tiempo
   b. Los iones de Na^+ atraviesan con más facilidad los canales de cloro que los iones, de Cl^-
   c. La mayor parte de los canales de iones está compuesta por subunidades
   d. Un cambio de voltaje en la membrana celular puede abrir canales de aniones, pero nunca canales de cationes
   e. Si un canal de iones transporta iones de Na^+ al interior de la célula, el canal siempre bombeará iones de K^+ al exterior de la célula

10. En la solución extracelular se necesitan iones de Ca^{2+} para la transmisión sináptica porque:
   a. los iones de Ca^{2+} entran a la terminal nerviosa presináptica con despolarización y provocan la liberación del contenido de las vesículas sinápticas en la hendidura sináptica
   b. los iones de Ca^{2+} son necesarios para activar el metabolismo del glucógeno en la célula presináptica
   c. los iones de Ca^{2+} deben entrar a la célula postsináptica para despolarizarla.
   d. los iones de Ca^{2+} impiden que los de Mg^{2+} liberen el transmisor en ausencia de impulsos nerviosos
   e. los iones de Ca^{2+} inhiben a la acetilcolinesterasa y permiten que la acetilcolina liberada llegue a la membrana postsináptica

11. Los potenciales postsinápticos inhibitorios pueden surgir de todas las opciones siguientes, *excepto de*
   a. incremento de permeabilidad de la membrana nerviosa al ion de Cl^-
   b. aplicación directa de GABA a las neuronas
   c. incremento de la permeabilidad de la membrana nerviosa al ion K^+
   d. incremento de la permeabilidad de la membrana celular al ion Na^+

12. Seleccione la respuesta correcta. Las sinapsis eléctricas y químicas difieren en que
   a. en las sinapsis eléctricas la demora sináptica es más larga que en las sinapsis químicas
   b. las sinapsis químicas pueden amplificar una señal, a diferencia de las eléctricas
   c. las sinapsis químicas no cuentan con hendidura sináptica, a diferencia de las eléctricas
   d. las sinapsis eléctricas utilizan canales activados por agonistas, a diferencia de las químicas
   e. las sinapsis eléctricas se encuentran sólo en animales invertebrados, mientras que las químicas se encuentran en todos los animales

13. ¿Cuál de los siguientes eventos *no* contribuye a la integración de los potenciales sinápticos por las neuronas?
   a. Convergencia de numerosas entradas sinápticas en una neurona, lo cual permite la suma espacial
   b. La presencia de EPSP con amplitudes que exceden del umbral para la generación de un potencial de acción en la neurona
   c. La suma temporal de los potenciales sinápticos de las neuronas debido a su constante de tiempo
   d. El flujo de corrientes de regiones distales de las dendritas al soma debido a las constantes de longitud de las dendritas
   e. Entradas sinápticas inhibitorias

14. ¿Cuál de las siguientes aseveraciones es correcta respecto de la activación de diferentes tipos de músculos?
   a. Las células esqueléticas maduras pueden ser activadas por una o más neuronas motoras
   b. Las neuronas no están implicadas en la activación de células de músculo liso.
   c. La contracción del músculo cardíaco es desencadenada por la actividad neuronal motora
   d. Los potenciales postsinápticos provenientes de neuronas autonómicas pueden modificar la contracción musculoesquelética.
   e. Las neuronas autonómicas pueden modificar la frecuencia y la fuerza de la contracción del músculo liso

15. ¿La energía necesaria para la contracción muscular deriva de los almacenes de qué moléculas?
   a. ATP, fosfato de creatina, mioglobina
   b. ATP, fosfato de creatina, glucógeno
   c. ATP, fosfato de creatina, aminoácidos
   d. ATP, fosfato de creatina, colágeno
   e. Ninguna de las anteriores

16. La hipertermia maligna (MH) es un trastorno que afecta a una fracción de los pacientes sometidos a cirugía después de la exposición a ciertos anestésicos. La elevación súbita de la temperatura se debe a
   a. liberación sostenida de Ca del retículo sarcoplásmico
   b. desactivación persistente de los canales de Na en la membrana del túbulo t
   c. disminución de la actividad de la bomba Na/K-ATPasa sarcolémica
   d. unión del aparato contráctil a distrofina

17. ¿Cuál de las siguientes aseveraciones sobre los canales de uniones en brecha es *falsa*?
   a. Permiten el paso a segundos mensajeros de una célula a otra
   b. Permiten que los cambios de voltaje de una célula se difundan a otras células
   c. Pueden contener uno o más tipos de subunidades
   d. En condiciones normales están abiertos hacia el espacio extracelular
   e. Su apertura puede ser regulada mediante voltaje

18. ¿Cuál de los siguientes iones es contratransportado para energizar el desplazamiento de neurotransmisores en el interior de las vesículas presinápticas?
   a. Na^+
   b. K^+

c. H^+
d. Cl^-
e. Ca^{2+}

19. La hiperpotasiemia (concentración elevada de potasio extracelular) puede detener el corazón debido a
a. La unión de iones de K a los canales de Na, poniendo en riesgo su actividad
b. La estimulación de la bomba Na/K por los iones de K que inhibe, por lo tanto, los potenciales de acción cardíacos
c. La despolarización del potencial de membrana de las células cardíacas desactiva a sus canales de Na
d. Los iones de K se precipitan hacia el exterior por medio del rectificado interno
e. Los iones de K bloquean la interacción entre la actina y la miosina en el corazón

20. La mielinización de los axones
a. reduce la velocidad de conducción para que la transmisión sea más confiable
b. fuerza al impulso nervioso a saltar de un nodo a otro
c. es excesiva en la esclerosis múltiple (MS)
d. da lugar a incrementos de la capacitancia efectiva de membrana
e. disminuye la constante de longitud de la dispersión pasiva del potencial de membrana

21. Considere los siguientes tres canales de las células musculares ventriculares: canal de sodio (Na_V), canal de potasio rectificador interno (K_{ir}) y canales de calcio (Ca_V). Elija la respuesta que mejor describa cuáles están abiertos durante la fase de meseta del potencial de acción ventricular
a. Los tres
b. Sólo los canales de Na_V y los canales K_{ir}
c. Sólo los canales de Ca_V y los canales K_{ir}
d. Sólo los canales K_{ir}
e. Sólo los canales de Ca_V

22. Elija la aseveración correcta. Hay una corriente afluente (I_f) relacionada con la actividad de marcapasos de las células del nodo sinoauricular. La estimulación de los nervios simpáticos que conducen hacia el corazón o la aplicación de norepinefrina
a. disminución de I_f, disminución del ritmo cardíaco e incremento en la fuerza de contracción
b. disminución de I_f, incremento del ritmo cardíaco e incremento en la fuerza de contracción
c. incremento de I_f, incremento del ritmo cardíaco e incremento en la fuerza de contracción
d. incremento de I_f, disminución del ritmo cardíaco y disminución en la fuerza de contracción
e. incremento de I_f, incremento del ritmo cardíaco y disminución en la fuerza de contracción

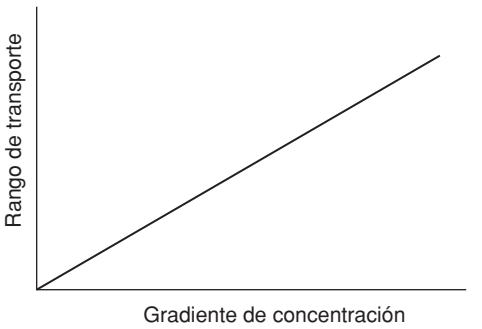
23. Se prepara una solución de 10 g de NaCl (peso de la fórmula = 58.5) en 1 L de agua destilada. Una solución isotónica contiene 300 mosm. La solución preparada es
a. Muy hipotónica (menos de 50% de la tonicidad normal)
b. Un poco hipotónica (alrededor de 10% menor)

c. Isotónica (dentro de 1%)
d. Un poco hipertónica (alrededor 10% mayor)
e. Muy hipertónica (más del doble de la tonicidad normal)

24. La ingestión de una solución salina isotónica disminuirá
a. el volumen extracelular
b. la osmolaridad extracelular
c. el volumen intracelular
d. la osmolaridad intracelular
e. ninguna de las anteriores

25. Un varón de 34 años de edad desarrolla una infección herpética corneal, causa importante de ceguera. El virus se reproduce en el ganglio trigeminal de las neuronas sensoriales que inervan la córnea. ¿Cuál de las siguientes es la ruta de infección más probable por la que se infectaron en forma original dichas neuronas?
a. Los virus de la córnea fueron adquiridos por terminales nerviosas y transportados en forma ortógrada al cuerpo celular
b. Los virus de la córnea fueron adquiridos por terminales nerviosas y transportados en forma retrógrada al cuerpo celular
c. Virus de los labios adquiridos por terminales nerviosas y transportados en forma retrógrada al cuerpo celular
d. Virus de los labios adquiridos por terminales nerviosas y transportados en forma ortógrada al cuerpo celular
e. Virus inhalados en gotitas entraron al torrente sanguíneo y viajaron a las neuronas del ganglio trigeminal

26. Una rama del nervio cubital del antebrazo izquierdo de un varón de 26 años de edad fue seccionada; los axones fueron divididos a cerca de 200 mm de la piel, en la región media de la palma, con pérdida de sensación cutánea. ¿Alrededor de cuánto tiempo tardará el paciente en empezar a sentir estímulos en esa región de la palma?
a. 1 día
b. 10 días
c. 100 días
d. 1 000 días
e. Nunca, porque los axones periféricos no se regeneran



27. El diagrama anterior es típico de la dependencia del gradiente de concentración del
a. rango de transporte secundario activo
b. rango de transporte primario activo
c. rango de transporte por difusión pasiva
d. rango de transporte por difusión facilitada

28. ¿Cuál de las siguientes opciones es la que tiene *menos probabilidades* de regular la actividad de la bomba Na^+/K^+?
a. glucósidos cardíacos.
b. mensajeros secundarios (p. ej., cAMP, diacilglicerol)
c. concentración intracelular de Na^+
d. concentración extracelular de Mg^{2+}
e. concentración extracelular de K^+

29. Señale la aseveración *falsa*
Las sinapsis eléctricas
a. pueden rectificar
b. son uniones en brecha del sistema nervioso central
c. presentan demoras sinápticas más largas que las sinapsis químicas
d. no requieren de neurotransmisores
e. proporcionan continuidad eléctrica directa entre neuronas

30. ¿Cuál de las siguientes proteínas es el objetivo de los tratamientos para intoxicación por gas nervioso?
a. acetilcolinesterasa (AChE) y colinacetiltransferasa (CAT)
b. AChE y receptores nicotínicos de acetilcolina
c. receptores muscarínicos y nicotínicos de acetilcolina
d. receptores muscarínicos de acetilcolina y AChE
e. CAT y transportadores sinápticos de colina

31. La ruta principal de degradación del glutamato en las células gliales se cataliza mediante
a. glutamina sintetasa
b. glutaminasa
c. tirosina hidroxilasa
d. transaminasa de GABA
e. glutamato descarboxilasa

32. ¿Cuál de los siguientes valores es la representación más cercana de la concentración de serotonina en las vesículas presinápticas?
a. 50 pM
b. 50 nM
c. 50 µM
d. 50 mM
e. 50 M

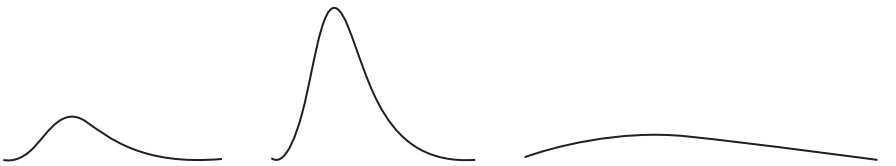
33. Los sistemas de control de retroalimentación negativa *no*
a. incrementan la confiabilidad del control
b. requieren de medición o control mediante sensores del proceso controlado
c. requieren de comunicación entre diferentes partes del sistema
d. regulan la presión sanguínea ni la temperatura corporal
e. son responsables del carácter de "todo o nada" de los potenciales de acción

34. La propagación de un impulso nervioso *no* requiere de
a. cierre de los canales de K que mantienen el potencial de reposo
b. cambio conformacional en las proteínas de la membrana
c. despolarización de membrana que abra los canales de Na
d. corriente que entre al axón y fluya en el interior de éste
e. entrada de iones de Na al axón

35. Los experimentos de pinzamiento de voltaje en las membranas nerviosas
a. comprimen en forma mecánica el nervio y miden el voltaje
b. controlan en forma electrónica el potencial de membrana y miden la corriente a través de la membrana
c. mantienen constante la corriente a través de la membrana y miden cambios del potencial de membrana
d. controlan en forma electrónica al potencial de membrana y la corriente de membrana y miden la compresión mecánica producida por la célula
e. son conceptos teóricos y nunca se han llevado a cabo en forma física

36. El potencial de acción compuesto grabado con un par de electrodos extracelulares en un haz de fibras nerviosas intacto
a. se propaga sin presentar cambios de forma ni tamaño
b. es de carácter "todo o nada". Si se excede del umbral, el incremento subsiguiente del estímulo no incrementa la respuesta
c. tiene una amplitud aproximada de 100 mV
d. es bifásico, con deflexiones hacia arriba y hacia debajo de la línea de base.
e. *no* es bloqueado por la tetrodotoxina (TTX)

37. Un científico graba con un microelectrodo del soma de una neurona intracelular para estudiar las entradas sinápticas de las dendritas. Las letras a, b y c que vienen a continuación ilustran los trazos de los potenciales sinápticos grabados de tres entradas sinápticas diferentes. Para entradas sinápticas idénticas de las dendritas, ¿qué potencial sináptico fue generado por la sinapsis de las dendritas más cercanas al soma?



38. Si la concentración de iones de potasio en el exterior de una célula musculoesquelética en reposo se reduce a la mitad de su valor normal, eliminado cantidades iguales de K^+ y Cl^-, ¿cuál sería el mejor estimado del efecto en el potencial de reposo de membrana?
a. Se hiperpolariza alrededor de 100 mV
b. Se despolariza alrededor de 5 mV
c. Se hiperpolariza alrededor de 15 mV

d. Se despolariza alrededor de 20 mV
e. No habría efecto mesurable

39. La célula de un organismo llamado piojo *Europa* fue recuperada en una de las lunas de Júpiter con una sonda espacial. Las concentraciones intracelulares y extracelulares de todos los iones aparecen a continuación:

Extracelular	Intracelular
Rb^+ = 100 mM	Rb^+ = 1 mM
SO_4^{2-} = 50 mM	SO_4^{2-} = 0.5 mM
La membrana celular es permeable a Rb^+ e impermeable a SO_4^{2-} o al agua.	

¿Cuál es el potencial de membrana en reposo? (El signo se refiere al potencial del interior de la célula)

a. +30 mV
b. +60 mV
c. +120 mV
d. −30 mV
e. −60 mV

40. ¿Cuál de las siguientes aseveraciones sobre la transmisión neuromuscular en músculos esqueléticos es verdadera?

a. El transmisor liberado no es almacenado en vesículas sinápticas previo a su liberación
b. Hay una demora entre la despolarización de la terminal nerviosa presináptica y la generación del potencial de placa terminal postsináptico
c. La respuesta postsináptica es sólo inhibitoria
d. La unión neuromuscular transmite potenciales eléctricos en dos direcciones, de nervio a músculo y de músculo a nervio
e. No se libera ninguna sustancia química transmisora

41. Los músculos del brazo de un paciente se debilitan en forma progresiva durante el levantamiento repetido de una pesa. Las pruebas clínicas de conducción nerviosa indican que la estimulación repetida de los axones que inervan a los músculos implicados produce potenciales de acción compuestos cuya amplitud no cambia durante la estimulación repetida. La estimulación directa del músculo mediante electrodos de aguja produce potenciales de acción musculares y contracciones musculares cuya fuerza no disminuye durante la estimulación repetida. ¿Cuál de las siguientes es la causa más probable de la debilidad muscular?

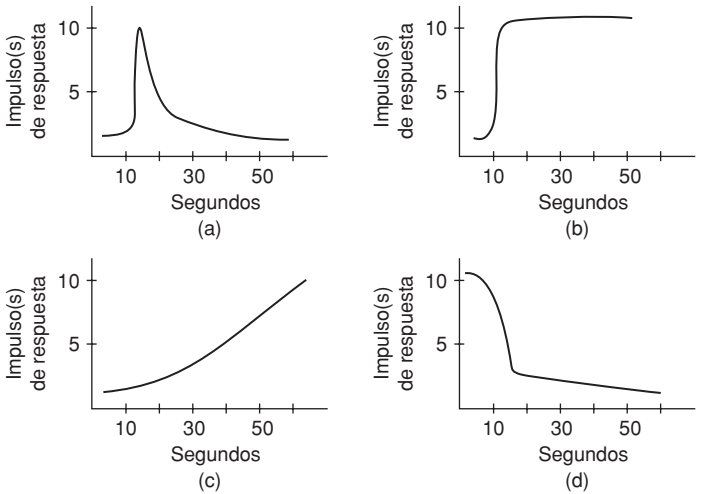
a. Depleción de ATP en las células musculares
b. Defecto de propagación de los potenciales de acción en los axones
c. Defecto de la propagación de los potenciales de acción en los músculos
d. Defecto de transmisión neuromuscular
e. Defecto del mecanismo contráctil del músculo

42. Un fármaco compite con la acetilcolina por el sitio de unión de acetilcolina de la enzima acetilcolinesterasa. Se espera que dosis moderadas de este fármaco
a. disminuyan la amplitud del potencial de placa terminal
b. incrementen la amplitud del potencial de placa terminal
c. no tengan ningún efecto en la amplitud del potencial de placa terminal
d. incrementen el rango al cual la acetilcolina es hidrolizada en la hendidura sináptica

43. ¿Cuál de las siguientes opciones es el mecanismo celular para la culminación de la contracción muscular?
a. Desfosforilación de troponina
b. Depleción de ATP
c. Secuestro de Ca
d. Activación de los canales de Ca de compuerta de voltaje
e. Activación de la Na/K-ATPasa

44. ¿Cuál de las siguientes aseveraciones es correcta respecto de los filamentos contráctiles del músculo?
a. En el músculo cardíaco y el esquelético, pero no en el músculo liso, se encuentran filamentos de actina y de miosina
b. Las moléculas de tropomiosina forman parte de los filamentos gruesos del músculo liso
c. Las sarcómeras del músculo liso son más pequeñas que las del músculo estriado
d. El Ca regula al músculo estriado uniéndose a proteínas asociadas con los filamentos delgados
e. El Ca regula al músculo liso uniéndose a proteínas asociadas con los filamentos delgados

45. ¿Cuál de las siguientes aseveraciones es verdadera respecto de las características de tensión-longitud del músculo esquelético?
a. La curva de tensión activa es igual a la curva de tensión pasiva
b. La tensión pasiva se atribuye al contenido de ATP del músculo
c. Las curvas de tensión pasiva son idénticas cuando se examinan diferentes músculos
d. La tensión activa máxima es generada cuando la superposición de los filamentos gruesos y los delgados es mínima
e. Ninguna de las anteriores es verdadera



46. Las gráficas anteriores muestran la frecuencia de los potenciales de acción (eje y) grabados de una fibra aferente sensorial primaria durante la estimulación sensorial. ¿Cuál de estas gráficas muestra la respuesta de una fibra sensorial típica (excluidas las fibras de dolor) a un estímulo *constante* aplicado a los 10/s y que dura todo el tiempo de la grabación (p. ej., hasta 50/s)?

Respuesta del examen de práctica

1.	a	17.	d	33.	e
2.	c	18.	c	34.	a
3.	d	19.	c	35.	b
4.	b	20.	b	36.	d
5.	a	21.	e	37.	b
6.	d	22.	c	38.	c
7.	c	23.	d	39.	c
8.	a	24.	e	40.	b
9.	c	25.	b	41.	d
10.	a	26.	c	42.	b
11.	d	27.	c	43.	c
12.	b	28.	d	44.	d
13.	b	29.	c	45.	e
14.	e	30.	d	46.	a
15.	b	31.	a		
16.	a	32.	d		

Índice alfabético

NOTA: los números de página seguidos de *f* indican figuras; aquellos seguidos de *c,* cuadros.

A

ABC, transportadores, 26-27
Acetilcolinesterasa (AChE), 87
Acetilcolina (ACh)
  canales receptores (AChR) de, 18*f*, 18-19
  como neurotransmisor, 85*f*, 86*f*, 86-87
  potenciales de acción y, 78-79, 79*f*, 80
  receptor(es) de, transmisión neuromuscular y, 99-105
  transmisión neuromuscular y, 98-105, 100*f*
Ácido γ-aminobutírico (GABA), 85*f*, 88, 89*f*, 108
Actina α, 120
Actina-miosina,
  reacción, 121, 121*f*
Activación repetida de células nerviosas, 110, 110*f*
Acuaporinos (AQP), 20, 32
Adaptación sensorial, 60*f*, 60-61
Adenililciclasa (AC), 28
Adenosindifosfato (ADP), reacción mecánico-química y, 118*f*, 118-119
Adenosintrifosfato (ATP)
  canales sensibles a ATP y, 19-20
  como neurotransmisor, 90-91
  reacción mecánico-química y, 118*f*, 118-119
Adhesión celular, moléculas de, 29
Adrenérgicos α, receptores, 90
Agonistas, 16
Aminoácidos como neurotransmisores, 87-89, 88*f*
AMPA
  canales, 108
  receptores, 111-112
Anandamida, 110
Anestésicos generales, potenciales postsinápticos y, 108
Anestésicos locales, potenciales de acción y, 72
Anfipáticos, lípidos, 10-11
Aniones (AE)
  intercambiador de, 26
  impermeantes, 43, 43*c*
Antagonistas
  compuestos, 16
  músculos, 117
Anticolinesterasas, 87
  transmisión neuromuscular y, 100-101
Antiportador de H/glutamato, 26
Asas P, 13, 15*f*
ATP, canales sensibles a, 19-20
Atropina
  bloqueo de AChR por, 86
Auditiva, sensación, 58
Axón, axones, 3
  cono del, 105
  reacción del, 94
Axoplásmico, transporte, 93-94, 94*f*

B

Banda A, 117
Banda I, 117
"Balsas lipídicas", 11
Barbitúricos, receptores de GABA y, 88, 108
Benzocaína, potenciales de acción y, 72
Benzodiacepinas, receptores de GABA y, 108
Bicapa lipídica, 9
Bicarbonato, concentración a través de la membrana celular, 43*c*
Bifásicos, potenciales de acción, 72, 73*f*
"Blanco", músculo, 126
Bomba H/K, 24
Bomba Na/K (bomba de Na), 22-24, 23*f*
Bombas, 22-25
  proteínas como, 11
Bombas de H, 24-25
  tipo F, 24
  tipo V, 25
Botulínica, toxina (Botox), transmisión neuromuscular y, 87, 101
Bungarotoxina α, transmisión neuromuscular y, 101

C
Ca, liberación, inducida por Ca (CICR), 122
Cabezas de la molécula de miosina, 117-118
Cable, propiedades de, 50
Ca-CaM, complejo, 121
Cadena ligera de miosina
  esencial, 121, 121*f*
  reguladora, 121, 121*f*
Cainato, canales de, 108
Calcio (Ca)
  complejo Ca-CaM y, 121
  concentración, a través de la membrana celular, 43, 43*c*
  contracción muscular y, 120-123, 122*f*
  intercambiador de Na/K y, 26
  liberación inducida por Ca, 122
  umbral de potencial de acción y, 98*f*, 98-99
Calcio, bomba de, 24
Calcio, canales de compuerta de
  proceso de liberación sináptica y, 91, 92*f*, 93
Calcio, canales liberadores de (CRC), 122
Calcitonina, péptido relacionado con el gen de (CGRP), 91
Calmodulina (CaM), 121
Calsecuestrina, 122
Campos receptivos, 57-58
Canabinoides, receptores de (CB1), 110
Canales, 4-5, 13-22, 14*f*, 15*f*
  de agua, 20
  de compuerta de ligandos, 5, 16, 18*f*, 18-20, 19*f*
  de compuerta de nucleótidos cíclicos (CNG), 59
  de $GABA_B$, 108
  de iones, *véase también* canales de iones específicos
    intercelulares, 20-22, 21*f*
    sensibles a ácido (ASIC), 60
  intercelulares, 20-22, 21*f*
  mecanosensibles, 4, 7, 15
  operados por almacenaje (SOC), 123
  proteínas como, 11
  quimiosensibles (de compuerta de ligandos), 5, 16, 18*f*, 18-20, 19*f*
  sensibles a voltaje, 4-5, 16, 17*f*
Capacitancia, 42
Cardíaco, músculo
    estructura del, 115, 116*f*
    potenciales de acción en, 76*f*, 76-77
    trabajo mecánico del, 127*f*, 127-128
Cardíacos, potenciales de acción, 74-75, 75*f*
Catecolaminas como neurotransmisores, 85*f*, 89-90
Catecol-O-metiltransferasa (COMT), 88
CD4, molécula, como receptor, 28-29
CD8, molécula, como receptor, 28-29
Células
  cilíndricas largas, propiedades pasivas de las, 52-54, 53*f*, 54*f*
  presinápticas, 3
  redondas pequeñas, propiedades pasivas de las, 51-52, 52*f*
Cinesinas, 93
Clatrina, 93
Cloro
  concentración de, a través de la membrana celular, 43, 43*c*
  gradiente de concentración para el, 45, 46
Cocaína, bloqueo de la recaptación de catecolamina por, 90
Cola de miosina, estructura de la, 117-118
Colecistocinina (CCK), 91
Cólera, toxina fundamental del, 28
Colesterol, 10
Coloidosmótica, presión, 35
Comparadores en retroalimentación negativa, 6
Compartimiento extracelular, 34-35
Comunicación
  celular, 1-5, 2*f*
  en retroalimentación negativa, 6
Conducción saltatoria, 71
Conexinas, 21, 21*f*
Conexones, 21, 21*f*
Constante molar de los gases, 33
Contenido cuantal medio, 99
Contracción muscular, 116-121,117*f*-121*f*
  tetánica fusionada, 124, 124*f*, 125*f*
Contracción tetánica fusionada, 124, 124*f*, 125*f*
"Contráctil", estado, 121, 121*f*
Contractilidad cardíaca, 128
  potenciales de acción y, 79*f*, 79-80
Convergencia de entradas sinápticas, 105, 105*f*
Corriente
  activada por hiperpolarización, 78
  de capacitancia, 69
  de compuerta, 67, 69
Cotransportador Na/glucosa (SGLT), 36
Coulomb (C), 42
Creatina fosfocinasa (CPK), contracción muscular y, 126-127
Creatina, fosfato de, contracción muscular y, 126-127
Cromatólisis, 94
Cuantos, 99
Cuerpos densos, 120
Curare
  bloqueo de AChR por, 86
  transmisión neuromuscular y, 100

D
Dantroleno, 127
Depresión
  de largo plazo (LTD), 111
  transmisión neuromuscular y, 102
Desensibilización, unión neuromuscular y, 100, 100*f*

Desmielinizantes, enfermedades, potenciales de acción y, 72
Despolarización de la membrana celular, 48-49
Diacepam (Valium), receptores GABA y, 88, 108
Diástole, 76
Difusión
  facilitada, 31
  simple, 29-31, 30*f*
Digitálicos, acción de la bomba Na/K y, 23
Dihidropiridina(s), 78
  receptores (DHPR), 121-122
Dihidroxifenilalanina (DOPA), 88, 90
Dineínas, 93
Dinorfina, 91
Dispersión
  activa, 50
  pasiva, 50
Distonía, tratamiento con Botox, 87
Divergencia de entradas sinápticas, 105*f*, 106
Dolor, sensación de, 60
Dopamina, 85*f*, 89
D-Tubocurare, transmisión neuromuscular y, 100

E

Ecuación de campo constante, 50
Edema, 35
Edrofonio, cloruro de (Tensilón), transmisión neuromuscular y, 102
Efectores en retroalimentación negativa, 6
Eferente, control, 61
Elasticidad paralela, 125, 125*f*
Electrocardiograma (ECG), 75
Elementos elásticos, estimulación tetánica y, 124, 125*f*
Encefalina, 91
Endocardio, potenciales de acción y, 77
Endocitosis, 36
  mediada por receptores, 36
Endorfina, 91
Enfermedad(es), *véase también enfermedades específicas*
  exceso de glutamato y, 87
  potenciales de acción y, 71-72
Enlaces peptídicos en proteínas, 11
Epicardio, potenciales de acción y, 77
Epinefrina (EPI), 85*f*, 89
  potenciales de acción y, 78
Epiteliales
  canales de sodio (ENaC), 20
  células, transporte a través de, 35-36, 36*f*
Equilibrio,
  dinámico, estado de, 47, 48*f*
  electroquímico, potencial de, 32, 44-47, 45*f*, 46*f*
Esclerosis múltiple (MS), potenciales de acción y, 72
Esfingomielina, 10
Esquizofrenia, tratamiento de la, 90
Estimulación repetida, unión neuromuscular y, 101-102, 102*f*
Estímulo adecuado, 57
Estriado, músculo, 115
Estricnina, receptores de glicina y, 88
Exocitosis, 36
Extensor, reflejo, 7

F

Facilitación, transmisión neuromuscular y, 101-102, 102*f*
Faraday, constante de, 42
Fármacos, *véase también fármacos específicos y tipos de fármacos*
  actuando en la unión neuromuscular, 100-101
  potenciales de acción y, 72
Fenobarbital, receptores de GABA y, 88
Fibrosis quística, regulador transmembrana (CFTR), 26-27
Fick, primera ley de, 30
Filamentos
  delgados, 117
  gruesos, 117
Fisostigmina, transmisión neuromuscular y, 101
"Flipasa", 11
Fluido intersticial, 34
Fluoxetina (Prozac), clorhidrato de, 90
Fosfatasas de cadena ligera de miosina, 121, 121*f*
Fosfatidilcolina (PC), 10, 10*f*
Fosfatidiletanolamina (PE), 10, 10*f*
Fosfatidilinositol (PI), 10, 10*f*
Fosfatidilserina (PS), 10, 10*f*
Fosfocinasa A, 28
Fosfolambana, 123
Fosfolipasa C (PLCβ), 28, 123
Fosfolípidos, translocadores de, 11
Fosforilasa, 127
Fosforilcinasa, 127
Fuerza de conducción, 44
Fuerza electromotiva, 42

G

Gastrina, 91
Gibbs-Donnan, ecuación de, 34
Glicerofosfolípidos, 10, 10*f*
Glicina, 85*f*, 88, 89*f*, 108
Glucólisis, 127
Glucosa
  transportador de Na/glucosa y, 25, 32
  transporte a través de las células epiteliales, 35-36, 36*f*
Glucósidos cardíacos, acción de la bomba Na/K y, 23
Glutamato, 85*f*, 87, 88*f*, 108

Goldman-Hodgkin-Katz (GHK), ecuación de, 50
Gradiente
  de concentración, 44
  de voltaje, 44
  electroquímico, 11, 44
Guanililciclasa citoplásmica, 123
Guanosinmonofosfato cíclico (cGMP), transducción de luz y, 59

H
Hemicanales, 21, 21*f*
Hendidura sináptica, 3, 95
Herpes simple, transporte axoplásmico retrógrado en, 93
5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina), 85*f*, 90
Hiperpolarización
  corriente activada por, 78
  de la membrana celular, 49
Hipertermia maligna, 127
Hipocalciemia, potenciales de acción y, 72
Hipocampo, 111
Hiponatriemia, 35
Hipotónicas, soluciones, 33-34
Histamina como neurotransmisor, 85*f*, 90
Hodgkin, Alan, 66
Homeostasis, 5-7, 6*f*
Hormona
  antidiurética (ADH), 32, 91
  estimulante del folículo (FSH), 91
  luteinizante (LH), 91
Huso muscular, órganos del, 61
Huxley, Andrew, 66

I
Infarto del miocardio, 128
Inhibición presináptica, 109*f*, 109-112
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, 90
Inositol trifosfato (IP_3), 20
Insulina, receptor de, 28
Integrinas, 29
Intercambiador de Cl/HCO_3, 26
Intracelular, compartimiento, 34-35
Iones, *véase también iones específicos*
  desplazamiento de, factores de control del, 44
IP3, familia de receptores, 20
Isométrica
  contracción, 116, 117
  tensión, 119, 119*f*
Isoosmóticas, soluciones, 33
Isotónica, contracción, 116, 117
Isovolumétrico, definición de, 127
Isquemia
  cardíaca, 128
  exceso de glutamato e, 87

L
Lactato, contracción muscular y, 127
Lambert-Eaton, síndrome de, unión neuromuscular y, 101
Lidocaína, potenciales de acción y, 72
Ligandos, 11
  ionotrópicos, receptores de, 16
"Líneas etiquetadas", 58
Líneas Z, 117, 119
Lípidos
  anfipáticos, 10-11
  de membrana celular, 9, 10*f*, 10-11
  hidrófilos, 10
  hidrófobos, 10-11
Lisis, 33, 33*f*
Longitud
  constante de, 52-53
  de célula muscular, 116
LSD (dietilamida de ácido lisérgico), activación del receptor de 5-HT por, 90

M
Magnesio, umbral del potencial de acción y, 98*f*, 98-99
Marcapaso
  células, 74-75
  potencial del, 77-78, 78*f*
Membrana
  apical, 35
  basolateral, 35
  capacitancia de la, 51
  conductancia de la, 44
  luminal, 35
  mucosa, 35
  potenciales de, 3
    acción, *véase* Potenciales de acción
    cambios en, 50-51
    de Nernst (equilibrio; difusión), 32, 44-47, 45*f*, 46*f*
    de reposo, *véase* Reposo, potencial
    generador sensorial (receptor), 57-61, 58*f*, 59*f*
    medición de, 41, 41*f*
  receptores, 27-29
    ligados a enzimas, 28-29
  resistencia de, 51
Membranas celulares, 9-38
  bombas y, 22-25
    bomba de Ca, 24
    bomba H/K, 24
    bomba Na/K, 22-24, 23*f*
    bombas de H tipo F, 24-25
  canales de iones y, *véase* Canales de iones; *canales de iones específicos*
  despolarización de, 48-49
  hiperpolarización de, 49

lípidos de las, 9, 10*f*, 10-11
moléculas de adhesión celular y, 29
permeabilidad de la, 30-31, 43, 43*c*
proteínas de las, 11-12
receptores de membrana de la, 27-29
ligados a enzimas, 28-29
ligados a proteína G, 27*f*, 27-28
separación de cargas a través de las, 42, 42*f*, 43*c*
transportadores y, 25*f*, 25-27
transporte a través de las, 29-35
a través de las capas de células epiteliales, 35-36, 36*f*
activo, 31-32
de agua, 32-35, 33*f*, 34*f*
difusión facilitada como, 31
pasivo, 29-31
Memoria
de aprendizaje, plasticidad sináptica y, 111*f*, 111-112
de corto plazo, 111
de largo plazo, 111
declarativa, 111
explícita, 111
implícita, 111
plasticidad sináptica y, 111*f*, 111-112
procedural, 111
Meseta, fase de, 76
Miastenia grave
tratamiento de, 102
unión neuromuscular y, 95, 101
Microtúbulos, 93
Michaelis-Menten, ecuación de, 31
Mielinización, potenciales de acción y, 71, 71*f*
Milimoles, 33
Miliosmolar (mosm), 33
Miocardio, infarto del, 128
Miocinasa, 127
Mioglobina, 127
Miosina, 117-119
brazo de palanca de la molécula de, 117-118
cadenas ligeras de, 121, 121*f*
reacción con actina, 121, 121*f*
Miosina cinasa de cadena ligera (MLCK), 121
Moléculas de adhesión intercelular (ICAM), 29
Monoaminooxidasa (MAO), 88
Monofásicos, potenciales de acción, 72
Morfina, 91
Muscimol, 88
Músculo, 115-130, 116*f*
antagonista, 117
"blanco", 126
calcio intracelular y, 120-123, 122*f*
cardíaco
estructura del, 115, 116*f*
trabajo mecánico del, 127*f*, 127-128
esquelético
estructura de, 115, 116*f*
trabajo mecánico de, 124*f*-126*f*, 124-127
estriado, 115
generación de fuerza y acortamiento del, 116-121, 117*f*-121*f*
liso
estructura del, 115, 116, 116*f*
trabajo mecánico del, 128-129
no estriado, 115
respuesta mecánica y, 123-129, 124*f*-127*f*
"rojo", 126
Músculo esquelético
estructura del, 115, 116*f*
trabajo mecánico del, 124*f*-126*f*, 124-127
Músculo liso
estructura del, 115, 116, 116*f*
multiunitario, 116
trabajo mecánico del, 128-129

N

nAChR (receptores de acetilcolina nicotínicos), 18*f*, 18-19, 86
N-CAM, 29
NCX (intercambiador Na/K), 26
Nebulina, 120
Neosinefrina, 90
Neostigmina, transmisión neuromuscular y, 100-101
Nernst, potencial de equilibrio de, 32, 44-47, 45*f*, 46*f*
Neta, afluencia, 30
Neuromuscular, unión, 95-105, 96*f*
desensibilización y, 100, 100*f*
estimulación repetida y, 101-102, 102*f*
fármacos que actúan sobre la, 100-101
grabación del potencial de placa terminal y, 97*f*, 97-99, 98*f*
interacción entre el receptor y el transmisor y, 99, 100*f*
miastenia grave y, 101
potenciación postetánica y, 102-103, 103*f*
proceso de transmisión neuromuscular y, 96-97
sinapsis autonómicas y, 103-105, 104*f*
síndrome de Lambert-Eaton y, 101
Neuron (programa computacional), 69
Neurona
motora, 2, 2*f*, 3
sensorial, 2, 2*f*, 3
Neurotransmisores, 85*f*, 85-86, *véase también neurotransmisores específicos*
acetilcolina, 86*f*, 86-87
aminoácidos, 87-89, 88*f*
catecolaminas, 89-90
interacción con receptores, unión neuromuscular y, 99, 100*f*
péptidos, 91-94

purinas, 90-91
transmisores químicos de difusión libre por transporte retrógrado, 110
NMDA, canales, 108
NMDA, receptores, 87, 111-112
No estriado, músculo, 115
Nodo auriculoventricular (AV)
células nodales de, 75
potencial de acción del, 77-78, 78*f*
No-NMDA
canales, 108
receptores, 87, 111-112
Norepinefrina (NE)
como neurotransmisor, 85*f*, 89
potenciales de acción y, 78-80, 79*f*

O

Olores, detección de, 59*f*, 59-60
Onda P, 75
Ortógrado, transporte axoplásmico, 93
Osmolalidad, 33
Osmolaridad, 33
Ósmosis, 32
Osmótica, presión, 32-33
Ouabaína
acción de la bomba Na/K y, 23
potencial de reposo y, 47
Óxido nítrico (NO), 110
Oxitocina, 91

P

P1, receptores, 19-20
P2, receptores, 20
Pacini, corpúsculos de, 58, 60, 61
Parálisis hipopotasémica periódica, 71
Parasimpática, inervación, potenciales de acción e, 78-79, 79*f*, 80
Parkinson, enfermedad de, tratamiento de la, 90
Péptido intestinal vasoactivo (VIP), 91
Péptidos
como neurotransmisores, 91-94
liberación sináptica y, 91, 92*f*, 93
transporte axoplásmico y, 93-94, 94*f*
Peritubular, membrana, 35
Permeabilidad de la membrana celular, 30-31, 43, 43*c*
Pertussis, tos ferina, toxina fundamental de la, 28
Picrotoxina, receptores de GABA y, 88
Pilosas, células sensoriales, 58
Pinzamiento de voltaje, 66*f*-69*f*, 66-69
Placa terminal motora, 95-96
Plasticidad sináptica, aprendizaje y memoria y, 111*f*, 111-112
Polio, transporte axoplásmico retrógrado en la, 93
"Poscarga", 128
Posganglionares, nervios, 103
Postsinápticas, células, 3
Potasio
bomba Na/K y, 22-24, 23*f*
canales de
dependientes de voltaje, 77
sensibles a voltaje, 16, 17*f*
potencial de reposo y, 13, 14*f*, 14-15, 15*f*
mecanosensitivos, 13-15, 14*f*, 15*f*
concentración a través de la membrana celular, 43, 43*c*
corriente de, 67, 68, 69
gradiente de concentración para el, 46
Potenciación
de largo plazo (LTP), 111*f*, 111-112
postetánica (PTP), 102-103, 103*f*
Potencial
de difusión, 32, 44-47, 45*f*, 46*f*
de equilibrio, 32, 44-47, 45*f*, 46*f*
de placa terminal, 4
grabación de, 97*f*, 97-99, 98*f*
Potenciales de acción, 3, 4, 63-81
bifásico, 72, 73*f*
canales de sodio sensibles a voltaje y, 63-66, 64*f*, 65*f*
cardíaco, 74-75, 75*f*
compuestos, 73-74, 74*f*
contracción muscular y, 122-123
drogas y, 72
enfermedades y, 71-72
grabación, 72-74, 73*f*, 74*f*
inervación simpática y parasimpática y, 78-80, 79*f*
mielinización y, 71, 71*f*
monofásico, 72
músculo cardíaco, del, 76*f*, 76-77
nodos SA y AV, 77-78, 78*f*
períodos refractarios y, 70*f*, 70-71
pinzamiento de voltaje y, 66*f*-69*f*, 66-69
regeneración de, 50
toxinas y, 72
umbral y, 69-70
unión neuromuscular, en la, 97-99, 98*f*
Potenciales postsinápticos, 3-4, 94
anestésicos generales y, 108
excitadores (EPSP), 4, 94
inhibitorios (IPSP), 4, 94
PR, intervalo, 79
"Precarga", 128
Preganglionares, nervios, 103
Presión-volumen, curvas de, 127, 127*f*
Procesividad, 93
Proteína G, receptores acoplados a (GPCR), 16, 20, 27*f*, 27-28, 103
detección de olores y, 59*f*, 59-60
Proteína receptora de SNAP soluble de acople al factor sensible a N-etilmaleimida, 91

Proteínas
cristalización de, 13
de la membrana celular, 11-13
enlaces de hidrógeno en, 12
estructura de las, 11-12
intrínsecas, de la membrana celular, 11
Psilocibina, activación del receptor 5-HT por la, 90
Psilocina, activación del receptor 5-HT por la, 90
Puentes cruzados, 117-118
Purinas como neurotransmisores, 90-91
Purinérgicos, receptores, 20
Purkinje, fibras de, 74, 75*f*

Q
QRS, onda, 75
QT, intervalo, 75
QT largo (LQT), síndrome del, 71
Quiscualato, canales de, 108

R
Rabia, transporte axoplásmico retrógrado en la, 93
Ranvier, nodos de, 71
Reacción mecánico-química, 118*f*, 118-119
Receptores
adrenérgicos, 89-90
α, contracción muscular y, 123
β, 90
de acetilcolina (ACh)
muscarínicos (mAChR), 86
transmisión neuromuscular y, 99-105
de ácido γ-aminobutírico ($GABA_AR$), 19
de glicina (glyR), 19
de glutamato (gluR), 19, 19*f*, 87
de potenciales transitorios (TRP), familia de canales de, 60
de rianodina (RyR), 20, 122
de serotonina (5HT3R), 19
de tirosincinasas (RTK), 28
ligados a enzimas, 28-29
metabotrópicos
de glutamato (mgluR), 87, 88*f*
de ligandos, 16
Receptores, potenciales, 57-61, 58*f*, 59*f*
adaptación sensorial y, 60*f*, 60-61
Rectificador interno (K_{ir}), canal, 13, 14*f*, 14-15, 15*f*, 76-77
potencial de reposo y, 49-50
Reflejo extensor, 7
Reflexión, coeficiente de, 33
Refractarios, períodos, potenciales de acción y, 70*f*, 70-71
Regeneración de los potenciales de acción, 50
Reposo
canal de potasio de potencial de, 13
potencial de, 3, 4, 47-50, 48*f*, 49*f*
canales Kir y, 49-50
en la unión neuromuscular, 97, 97*f*
generación del, 43
separación de cargas y, 42, 42*f*, 43*c*
Reserpina, 90
Resistencia longitudinal, 51
Retículo endoplásmico (ER), 12
Retroalimentación
negativa, 5-7, 6*f*
positiva, 7
positiva, ciclo de, canales de Na sensibles a voltaje y, 64-65
Rigor, 119
Rigor mortis, 119
"Rojos", músculos, 126

S
Sabor, sensación química de, 58-59
Sarcómeras, 117*f*, 117-118, 119*f*, 119-120
Segmentos transmembrana (TM), estructura α-hélice de las proteínas de los, 12
Selectinas, 29
Sensores en retroalimentación negativa, 6
Sensorial, potencial generador, 3, 4, 57-61, 58*f*, 59*f*
adaptación sensorial y, 60*f*, 60-61
Sensoriales, neuronas, 2*f*, 2-3
SERCA, bomba, 24
Series de elasticidad, 124
Serosa, membrana, 35
Serotonina, 85*f*, 90
Simpática, inervación, potenciales de acción y, 78-80, 79*f*
Sinapsis, 83-113
acetilcolina y, 86*f*, 86-87
aminoácidos y, 87-89, 88*f*
aprendizaje, memoria de, plasticidad sináptica y, 111*f*, 111-112
autonómicas, 103-105, 104*f*
catecolaminas y, 89-90
del SNC, 105*f*, 105-106, 106*f*
eléctricas, 106, 106*f*
"En passant", 104
ganglionar, 103
inhibición presináptica y, 109*f*, 109-112
integración de corrientes sinápticas y, 107*f*, 107-108
neurotransmisores moduladores del SNC y, 109
péptidos y, 91-94
proceso de liberación sináptica y, 91, 92*f*, 93
procesos, postsinápticos y, 94-95
presinápticos y, 84*f*, 84-87, 85*f*
purinas y, 90-91
unión neuromuscular como, *véase* Neuromuscular, unión
Sinaptobrevina v-SNARE, 91
Sinaptotagmina, 93

Sinoauricular (SA), nodo
células del, 74-75
potencial de acción del, 77-78, 78*f*
Sintaxina t-SNARE, 91
Sistema nervioso central (SNC)
neurotransmisores moduladores del, 109
sinapsis del, 105*f*, 105-106, 106*f*
SLGT (transportador Na/glucosa), 25, 32
SNAP, proteína receptora de, 91
SNAP-25, 91
SNARE, 91
Sodio
bomba de, 22-24, 23*f*
canales de
dependientes de voltaje, 77
sensibles a voltaje, 16, 17*f*
potenciales de acción y, 63-66, 64*f*, 65*f*
concentración por membrana celular, 43, 43*c*
corriente de, 67-68, 68*f*, 69*f*
gradiente de concentración para, 46
intercambiador Na/K y, 26
niveles bajos en sangre de, 35
transportador Na/glucosa y, 25, 32
transporte a través de células epiteliales, 35-36, 36*f*
Soma, 105
Starling, efecto de, 35
Sudafed, 90
Suma
espacial, 107
temporal, 107
Sustancia Y, 91

T

Tensión
activa, 117
muscular, 116, 117, 119, 119*f*
pasiva, 117
Terminal N, región de las proteínas, 12
Tetania, potenciales de acción y, 72
Tétanos, transporte axoplásmico retrógrado en, 93
Tetrodotoxina (TTX), potenciales de acción y, 72
Tiempo, constante de, 52
Tirosina hidroxilasa (TH), 88
Titina, 120
"Todo o nada", carácter de, potenciales de acción, en, 3, 7
Tonicidad, 33
Toxina tetánica, receptores de GABA y de glicina y, 88
Toxinas, potenciales de acción y, 72
Transcitosis, 36
Transducción
de la luz, 59-60
sensorial mecánica, 58
Transmisores, 3
Transportador
de aminoácidos excitatorio (EAAT), 87
de glucosa (GLUT), 25, 36
de glutamato, 25-26
de resistencia a múltiples drogas (MDR), 26
Transportadores, 25*f*, 25-27
proteínas como, 11
secundarios, 25
Transporte
a través de células epiteliales, 35-36, 36*f*
a través de las membranas celulares, 29-35
a través de capas de células epiteliales, 35-36, 36*f*
activo, 31-32
de agua, 32-35, 33*f*, 34*f*
difusión facilitada como, 31
pasivo, 29-31
activo, 31-32
primario, 31
secundario, 31
axoplásmico, 93-94, 94*f*
transmisores químicos de difusión libre difundidos por transporte retrógrado y, 110
de agua, 32-35, 33*f*, 34*f*
pasivo, 29-31
Tropomiosina, 120
Troponina, 120
Túmulos transversos, 4

U

Umami, 58
Umbral, potenciales de acción y, 69-70
Unidad motora, 95
Unidireccional
afluencia, 30
efluvio, 30
Uniones compactas, 35
Unitarios, músculos lisos, 116

V

Vasopresina, 32, 91
Velocidad de acortamiento muscular, 116
Veneno de la araña viuda negra (o marrón) (BWSV), transmisión neuromuscular y, 87, 99
Vesículas, 3
Viscerales, músculos lisos, 116
VR1, canal, 60

W

Walleriana, degeneración, 94

http://booksmedicos.org